

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie



Diplomová práce

Tereza Řehůřková

**Příprava nových typů organických katalyzátorů na bázi
thiomočoviny obsahujících sacharidový skelet**

Preparation of organocatalysts derived from thiourea containing
saccharide units

Vedoucí diplomové práce: RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha 2011

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením školitele RNDr. Jana Veselého, Ph.D. a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

Tereza Řehůřková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za trpělivé vedení a konzultace po celou dobu mé práce. Děkuji také kolegům z laboratoře Mgr. Sylvě Číhalové, Mgr. Martinu Kamlarovi a především Mgr. Marku Remešovi za jejich rady, pomoc a podporu. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR spekter a přiřazování signálů některých látek a RNDr. Martinu Štíchovi za měření MS. V neposlední řadě děkuji mým rodičům za veškerou podporu po celou dobu mého studia. Největší dík patří mému Jiříkovi Stříbnému za všechno.

ABSTRAKT

V této diplomové práci jsme se zabývali přípravou bifunkčních thiomocovinových katalyzátorů obsahujících sacharidový skelet. Zaměřili jsme se na katalyzátory s modifikací na primární hydroxylové skupině sacharidové jednotky.

V první části práce byla vyvinuta efektivní syntéza dříve publikovaného thiomocovinového katalyzátoru obsahující 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosu a cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin. V druhé části byly připraveny nové thiomocovinové katalyzátory modifikované na sacharidové jednotce. Zaměřili jsme se na deriváty 2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy s perfluoroalkylovými řetězci na primární hydroxylové skupině. Byly prozkoumány různé metody přípravy perfluoralkylovaných derivátů, které byly následně použity pro přípravu glykosyl isothiokyanátů. Ty adiční reakcí s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem nebo 3,5-bis(trifluormethyl)anilinem poskytly nové perfluoralkylované thiomocovinové katalyzátory.

ABSTRACT

This diploma thesis is focused on the synthesis of new bifunctional thiourea organic catalysts containing a carbohydrate moiety, in particular D-glucose with modification on the primary hydroxyl group.

The first part of this diploma thesis describes a modification of synthesis of the known bifunctional thiourea catalyst with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose and (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane. The second part is dedicated to the synthesis of new bifunctional thiourea catalysts with modification of the carbohydrate moiety. We focused on per-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose derivatives with perfluoroalkyl moiety on the primary hydroxyl group. We examined different ways of the preparation of 6-*O*-perfluoroalkylated glucose derivatives. These perfluoroalkylated carbohydrate compounds were transformed into corresponding glycosyl isothiocyanates. Those derivatives upon treatment of (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane or 3,5-bis(trifluormethyl)aniline afforded new bifunctional thiourea organocatalysts.

OBSAH

Seznam zkratk.....	6
1. Úvod.....	7
1.1. Opticky aktivní látky	7
1.2. Asymetrická syntéza	9
1.3. Asymetrická katalýza.....	11
1.3.1. Enzymová katalýza.....	11
1.3.2. Katalýza komplexy přechodných kovů.....	12
1.3.3. Organokatalýza	12
1.4. Organokatalyzátory na bázi thiomochoviny	15
1.4.1. Achirální (thio)mochovinové katalyzátory	16
1.4.2. Chirální (thio)mochovinové katalyzátory.....	17
1.4.3. Bifunkční (thio)mochovinové katalyzátory	19
1.5. Sacharidy v asymetrické syntéze	23
1.5.1. Sacharidy jako pomocné skupiny	23
1.5.2. Sacharidy jako chirální reaktanty.....	24
1.5.3. Sacharidy jako chirální ligandy	24
1.5.4. Sacharidy jako organokatalyzátory	25
1.6. Polyfluorované katalyzátory.....	30
2. Cíle práce	32
3. Výsledky a diskuze	33
3.1. Nová syntéza thiomochovinového katalyzátoru XVIII	35
3.1.1. Příprava glykosyl isothiokyanátu	35
3.1.2. Příprava katalyzátoru XVIII	37
3.2. Syntéza nových katalyzátorů.....	38
3.2.1. Katalyzátory s různými chránícími skupinami	38
3.2.2. Katalyzátory s perfluoralkylovými řetězci.....	38
4. Experimentální část.....	49
5. Závěr	64
6. Použitá literatura.....	65

SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl	IBDA	fenyljodonium diacetát
ADDP	azodikarbonyl dipiperidin	LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
Bn	benzyl	Me	methyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl	MeOH	methanol
Bu	<i>n</i> -butyl	MS	hmotnostní spektrometrie
Bz	benzoyl	NMR	nukleární magnetická resonance
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexyl karbodiimid	Ph	fenyl
DCM	dichlormethan	Piv	pivaloyl
de	diastereomerní přebytek	rt	laboratorní teplota 25 °C
DEAD	diethyl azodikarboxylát	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
DIAD	diisopropyl azodikarboxylát	THF	tetrahydrofuran
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl formamid	TLC	tenkovrstvá chromatografie
dr	poměr diastereomerů	TMS	trimethylsilyl
ee	enantiomerní přebytek	Tr	trityl, trifenylmethyl
eq	ekvivalent	Ts	tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl
EtOAc	ethyl-acetát		
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital		

1. ÚVOD

1.1. OPTICKY AKTIVNÍ LÁTKY

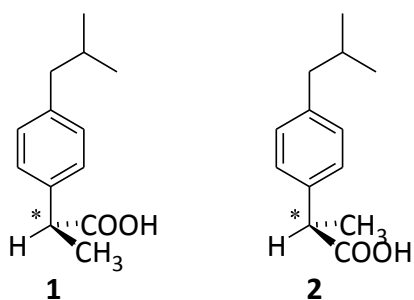
Příroda je chirální. Chiralita je asymetrie prostorového uspořádání jakéhokoli objektu, kdy daný objekt a jeho zrcadlový obraz nejsou identické. Některé organismy jsou chirální na první pohled, jako například hlemýžď zahradní, jehož ulita je stočená doleva nebo doprava. A nejen to, ulita hlemýždě zahradního je většinou pravotočivá, vyskytuje se tedy především jako jeden enantiomer. Příroda je zároveň tvořena chirálními molekulami (aminokyseliny, sacharidy aj.) a tvoří chirální prostředí. Dva enantiomery jsou nerozlišitelné, pokud nejsou v chirálním prostředí¹.

Chiralita molekul v chemické laboratoři byla charakterizována interakcí s polarizovaným světlem. Schopnost některých látek stáčet rovinu polarizovaného světla o určitý úhel doleva nebo doprava byla poprvé pozorována již na začátku 19. století. Jedny z prvních pokusů, měřených základními polarimetry, byly prováděny na sacharidech. Například ekvimolární roztok D-glukózy a D-fruktózy je nazýván invertní cukr², jelikož vzniká hydrolýzou pravotočivé sacharózy na pravotočivou glukózu a silně levotočivou fruktózu, roztok se tedy mění z pravotočivého na levotočivý.

V roce 1849 Louis Pasteur pozoroval, že roztok přírodní kyseliny vinné stáčí rovinu polarizovaného světla, avšak roztok syntetizované kyseliny vinné ne. Krystaly této syntetické kyseliny vinné byly dvojího druhu, a to zrcadlově symetrické. Ručně oddělil krystaly obou forem a jejich roztoky poté stáčely rovinu polarizovaného světla doleva nebo doprava³.

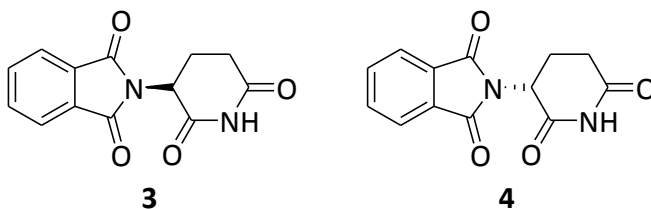
Postupem času byl zaveden pojem enantiomer. Enantiomery jsou látky, které jsou vlastními zrcadlovými obrazy jako levá a pravá ruka a nemají rovinu symetrie. Liší se tím, že stáčí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel doleva nebo doprava (jako oddělené krystaly kyseliny vinné v pokusu Louise Pasteura).

Je známo, že enantiomery se mohou lišit i dalšími vlastnostmi. Mezi léčivy je to například široce používaný ibuprofen (obr. 1), jenž je racemickou směsí (*S*) enantiomeru, který je fyziologicky aktivní, a (*R*) enantiomeru, který je neaktivní, ale netoxický⁴.



*Obr. 1: Vlevo (S) enantiomer ibuprofenu **1** a vpravo (R) enantiomer **2***

Případ léčiva thalidomid ukázal, že dva enantiomery mohou mít naprosto odlišné účinky. (R) Enantiomer je mimo jiné účinný proti ranním nevolnostem v těhotenství, ale (S) enantiomer má teratogenní účinky. Tato látka byla jako léčivo používána v racemické formě a navíc bylo zjištěno, že v těle dochází ke vzniku racemátu, a tak ani není možné použít pouze jeden enantiomer jako léčivo. V letech 1957 – 1961 způsobil Thalidomid narození až 20 000 postižených dětí⁴. Nejen kvůli této tragédii bylo zpřísněno testování léčiv. Je tedy zřejmé, že farmaceutický průmysl v současnosti produkuje léčiva především v enantiomerně čisté formě.



*Obr. 2: Thalidomid (S) vlevo **3** a (R) vpravo **4***

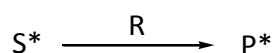
1.2. ASYMETRICKÁ SYNTÉZA

Jelikož se jednotlivé enantiomery mohou lišit svými vlastnostmi a biologickými účinky, je nutné tyto látky připravit enantiomerně čisté, a to nejen pro použití ve farmacii.

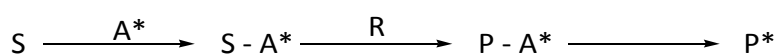
Až do 70. let 20. století byl jediný možný způsob přípravy čistých enantiomerů syntézou racemické směsi obou enantiomerů a jejich následné oddělení. Dalším způsobem, který byl později vyvinut, byla syntéza založená na derivatizaci enantiomerně čistých látek izolovaných z přírodních zdrojů.

V současné době je jednou z nejčastěji využívaných metod přípravy enantiomerně čistých látek asymetrická syntéza. Asymetrická syntéza zahrnuje reakce, kdy vzniká jedno nebo více nových stereogenních center⁵. Konfigurace na tomto nově vzniklém stereogenním centru je řízena v průběhu reakce tak, že vzniká jeden z enantiomerů (resp. diastereomerů) ve větší míře než druhý. Tohoto řízení může být dosaženo čtyřmi různými způsoby⁶:

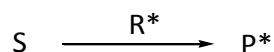
1. Substrátem (S^*) řízené reakce – tzv. asymetrická syntéza první generace. Pokud molekula substrátu již obsahuje chirální centrum (*), je tedy diastereotopní a konfigurace nově vznikajícího stereogenního centra je určena konfigurací původního chirálního centra. Jeden z diastereomerů vzniká ve větší míře než druhý. Čím dále je původní chirální centrum od nově vznikajícího, tím menší je přebytek jednoho z diastereomerů⁷.



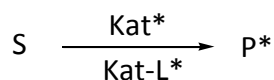
2. Reakce řízené pomocnou skupinou (A^*) – tzv. asymetrická syntéza druhé generace. Tento přístup využívá také intramolekulární kontroly, avšak původní substrát neobsahuje stereogenní centrum. To je tvořeno pomocnou skupinou, která se váže na substrát, a ten se stává diastereotopní. Dochází ke vzniku jednoho z diastereomerů a pomocná skupina je následně opět oddělena. Tato metoda tedy vyžaduje dva syntetické kroky navíc (připojení a odstranění pomocné skupiny).



3. Reakce řízené chirálním činidlem (R^*) – tzv. asymetrická syntéza třetí generace. Použití chirálního činidla, které vytváří intermolekulární kontrolu asymetrických reakcí, nevyžaduje žádný syntetický krok navíc. Chirální činidlo se pouze koordinuje k substrátu přímo v reakční směsi.



4. Reakce řízené chirálním katalyzátorem (Kat^*) – tzv. asymetrická syntéza čtvrté generace. Všechny předchozí přístupy vyžadují stechiometrické množství chirální látky. Nejnovější metodou asymetrické syntézy je však použití enantiomerně čisté látky v katalytickém množství. Tyto chirální katalyzátory, případně katalyzátory s chirálními ligandy ($Kat-L^*$), mají vysoký ekonomický potenciál, a proto jsou velmi rozsáhle studovány⁶.



1.3. ASYMETRICKÁ KATALÝZA

Mezi tři základní druhy katalýzy vedoucí k syntéze chirálních látek patří enzymová katalýza, katalýza komplexy přechodných kovů a organokatalýza.

1.3.1. ENZYMOVÁ KATALÝZA

Téměř všechny biochemické reakce jsou katalyzovány enzymy. V průběhu evoluce se vyvinuly ve vysoce účinné systémy, urychlují chemické transformace až v řádech 10^{12} proti nekatalyzovaným reakcím a až 10^6 proti reakcím katalyzovaným neenzymatickými katalyzátory⁸.

Enzymy jsou substrátově specifické, reakce probíhá v stericky definovaném aktivním místě, do něž má přístup pouze konkrétní funkční skupina. Enzym je geometricky a elektrostaticky komplementární tranzitnímu stavu katalyzované reakce⁹. Oproti tomu syntetické katalyzátory váží substrát elektrochemickými interakcemi a reakce probíhá na reaktivnější funkční skupině.

Mezi další výhody enzymové katalýzy patří vysoká regio-, stereo- a enantioselektivita, mírné a ekologicky příznivé reakční podmínky. Naopak nevýhodami jsou nestabilita některých enzymů v izolovaném stavu, potřeba kofaktorů případně jejich recyklace, komerční dostupnost enzymů, eventuálně cena a náročnost izolace enzymů. Zavedení procesů enzymových reakcí nemusí být snadné technicky ani ekonomicky. V současné době se enzymová katalýza používá především pro reakce, jež nelze provést klasickými postupy organické syntézy¹⁰.

Enzymy se v organické syntéze využívají hlavně k přípravě komplexních struktur s více stereogenními centry v jednom kroku. Insercí plasmidů pro jednotlivé enzymy například do buňky kvasinky, lze získat organismus s enzymy potřebnými pro sekvenci několika reakcí bez nutnosti izolace meziproductů. Příkladem takovéto syntézy je příprava erytromycinu z glukosy, která zahrnuje více než 15 kroků¹⁰. Dva možné způsoby použití enzymů pro organickou syntézu jsou biotransformace (reakce v živém systému, nemusí být součástí přirozeného metabolismu) nebo biokatalýza (zprostředkování reakce biologickými systémy jako jsou izolované enzymy, celé buňky nebo nebuněčné extrakty).

Cílem enzymové organické syntézy je porozumění enzymové katalýze natolik, aby bylo možné navrhnout malé organické molekuly, které napodobí aktivní místo enzymu. Tyto molekuly jsou nazývány umělými enzymy (tzv. artificial enzymes)¹¹ a měly by zachovávat co nejvíce výhod původních přírodních enzymů.

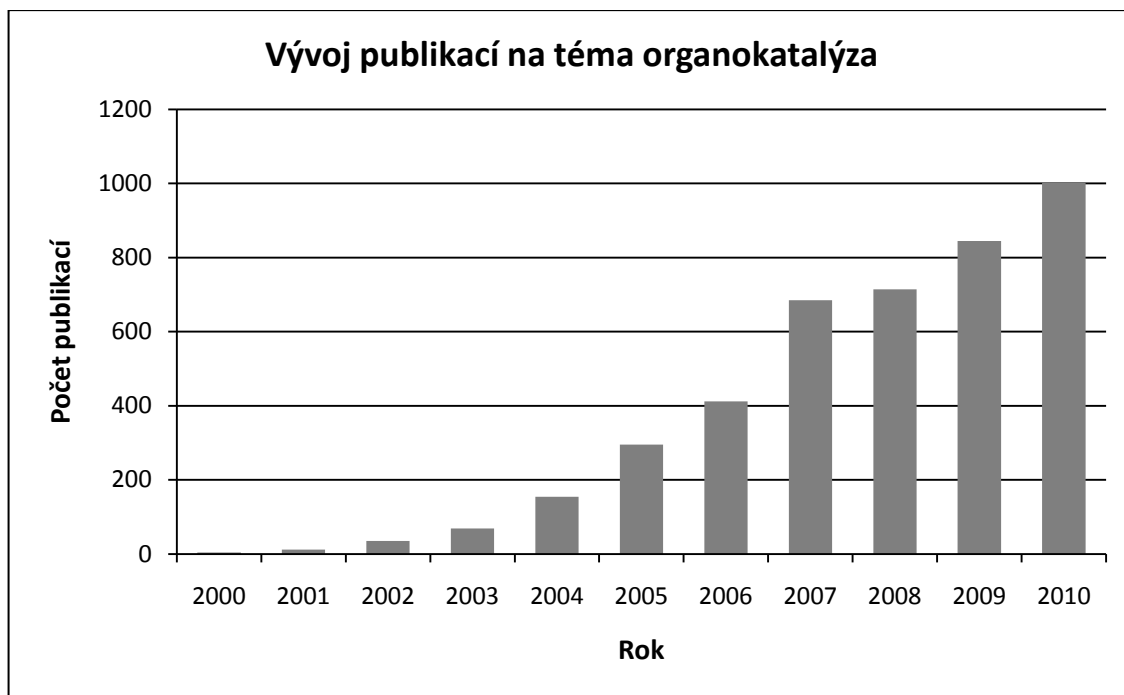
1.3.2. KATALÝZA KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ

Katalýza komplexy přechodných kovů byla v posledních desetiletích rozsáhle studována a bylo prezentováno mnoho různých katalytických cyklů. Principem je koordinace ligandů k centrálnímu atomu přechodného kovu, který pro tyto vazby poskytuje volné d-orbitaly. Ligandy jsou slabě vázané k atomu kovu, aby mohlo docházet k výměně ligandů během katalytického cyklu. Zároveň se může měnit oxidační číslo kovu během reakce¹². Nejčastěji využívané jsou komplexy mědi, palladia, platiny, niklu, rhodia, ruthenia aj. Toto odvětví asymetrické syntézy je velmi podrobně prostudováno a je nad rámec této diplomové práce jej dostatečně popsat (více informací např. monografie¹³).

1.3.3. ORGANOKATALÝZA

Organokatalýza zahrnuje reakce, které jsou urychlovány a usnadňovány organickou sloučeninou s nízkou molekulovou hmotností, neobsahující atom kovu, v menším než stechiometrickém množství¹⁴.

Přestože první příklady organokatalytické reakce se objevovaly již dříve¹⁵, velký rozvoj tohoto oboru nastal až v 21. století. Mnoho výzkumných týmů po celém světě začalo objevovat potenciál organokatalytických reakcí¹⁶. Na následujícím obrázku je znázorněn nárůst publikovaných článků obsahujících v názvu nebo v abstraktu slovo “organocatalysis”.



Obr. 3: Vývoj počtu odborných publikací obsahujících slovo “organocatalysis” v názvu nebo abstraktu za rok podle databáze SciFinder.

V současné době lze pomocí organokatalýzy provádět mnoho druhů reakcí, např. Diels-Alderova reakce, 1,3-dipolární cykloadice, aldolová kondenzace, Mannichova a Michaelova reakce, epoxidace, α -halogenace a aminace aldehydů¹⁶⁻²⁰. Dokonce některé kaplingy, typické reakce katalyzované přechodnými kovy, se dají provést bez přítomnosti kovů²¹. Jako organické katalyzátory jsou používány nejen přírodní látky (např. prolin), které jsou snadno dostupné v obou enantiomerech, ale i syntetické katalyzátory^{16,22}.

Organokatalytická syntéza má několik výhod proti enzymové katalýze a katalýze přechodnými kovy. Farmaceutický průmysl preferuje syntézu bez přítomnosti kovů, které mohou být i ve stopovém množství organismu škodlivé, a také je řízen ekonomickou stránkou. V dnešní době je další velkou výhodou organických katalyzátorů jejich šetrnost k životnímu prostředí. Z pohledu organické syntézy jsou organokatalyzátory stabilní na vzduchu, což umožňuje snadnější manipulaci, a poměrně snadno se separují z reakční směsi.

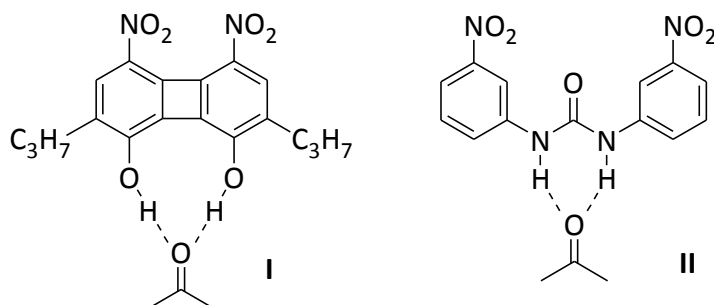
Organické katalyzátory tvoří tranzitní stavy, které jsou buď pevnější než tranzitní stavy reakcí katalyzovaných přechodnými kovy, kdy dochází k vytvoření kovalentní vazby mezi substrátem a organokatalyzátorem. Nebo naopak volnější

tranzitní stavy jsou tvořeny při vazbě katalyzátoru a substrátu slabými interakcemi (např. vodíkovými vazbami, iontovým párováním aj.)¹⁴.

Potenciál organokatalýzy založené na tvorbě tranzitního stavu pomocí vodíkových vazeb byl rozpoznán teprve nedávno²³. Tyto katalyzátory fungují jako Lewisovy i Brønstedovy kyseliny nebo zásady, nejčastěji jsou to však Brønstedovy kyseliny, které poskytují vodík pro vodíkové vazby. Příkladem takové Brønstedovy kyseliny jsou katalyzátory na bázi močoviny nebo thiomočoviny.

1.4. ORGANOKATALYZÁTORY NA BÁZI THIOMOČOVINY

Různé deriváty močoviny a thiomčoviny byly dříve studovány v oblasti molekulového rozpoznávání kvůli jejich silné schopnosti poskytovat vodík²⁴. Později se však ukázalo, že tyto látky dokážou nejen rozpoznávat, ale také aktivovat určité molekuly jako kyselé katalyzátory. Původní koncept poskytování dvou atomů vodíku pro tvorbu vodíkových vazeb byl poprvé představen na Diels-Alderově reakci katalyzované bifenylovými dioly **I**²⁵. Následně bylo prezentováno použití močoviny s dvěma arylovými deriváty s elektrony odtahujícími skupinami **II**²⁶. Oba případy, uvedené na obrázku 4, demonstrují koordinaci dvou atomů vodíku ke karbonylové skupině.



Obr. 4: Koordinace bifenylového diolu **I** a močovinové struktury **II** ke karbonylové skupině.

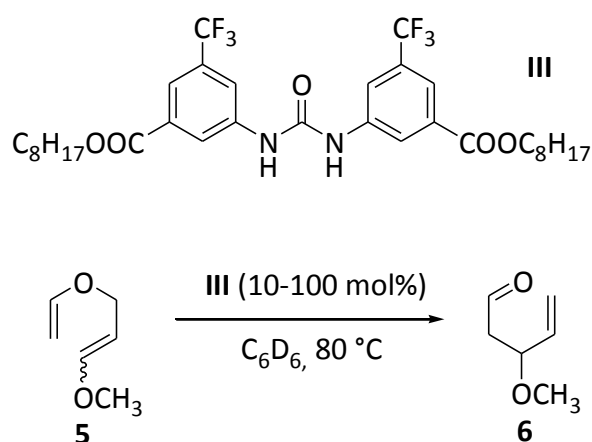
Interakce dvěma vodíkovými vazbami se využívají i v katalýze Lewisovými kyselinami s centrálními atomy kovů²⁷, kde však mohou být příčinou omezení vhodné substrátové struktury. Oproti tomu jakékoliv Lewisovy báze (aldehydy, ketony, estery, iminové deriváty) mohou interagovat dvěma vodíkovými vazbami s těmito organickými katalyzátory²³.

Poskytováním dvou vodíků pro vodíkové vazby s celou škálou organických a anorganických Lewisových bází jsou tyto katalyzátory schopné urychlovat reakce snížením energie LUMO bazické funkční skupiny elektrofilu. Předností thiomčovinné skupiny je její slabší charakter akceptoru vodíkových vazeb než močovinné funkční skupiny a také její ochotnější poskytování vodíkových atomů pro koordinaci Lewisových bází. Modifikacemi reakčních podmínek bylo zjištěno, že (thio)močovinné katalyzátory tvoří vodíkové vazby s funkční skupinou, která je

nejsilnější Lewisovou bazí, a snižují rozdíl mezi energiemi HOMO a LUMO podobně jako Lewisovy kyseliny²⁸.

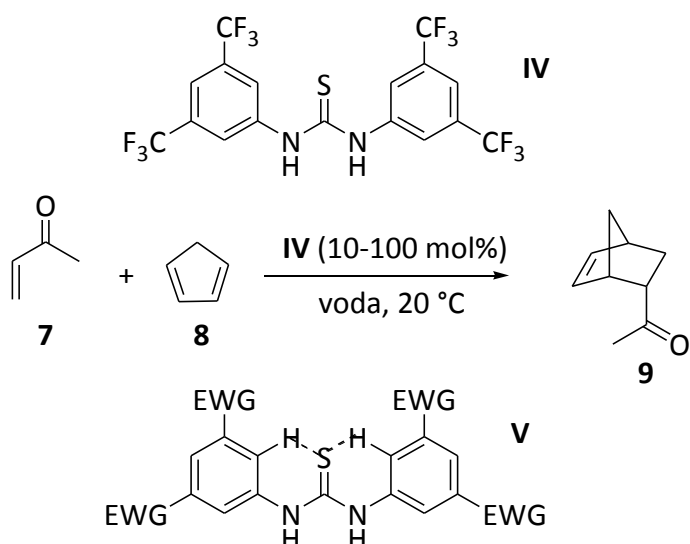
1.4.1. ACHIRÁLNÍ (THIO)MOČOVINOVÉ KATALYZÁTORY

Vývoj (thio)močovinových katalyzátorů započal v 90. letech, kdy Curran a jeho skupina²⁹ publikovali použití achirálních elektronově chudých derivátů diarylmočoviny **III** (obr. 5), které byly použity pro radikálové allylace a Claisenův přesmyk³⁰. Výhodou *N,N*-diaryl(thio)močovinových derivátů je jejich snadná příprava a případné modifikace.



Obr. 5: Curranův močovinový katalyzátor **III** a jeho použití pro Claisenův přesmyk.

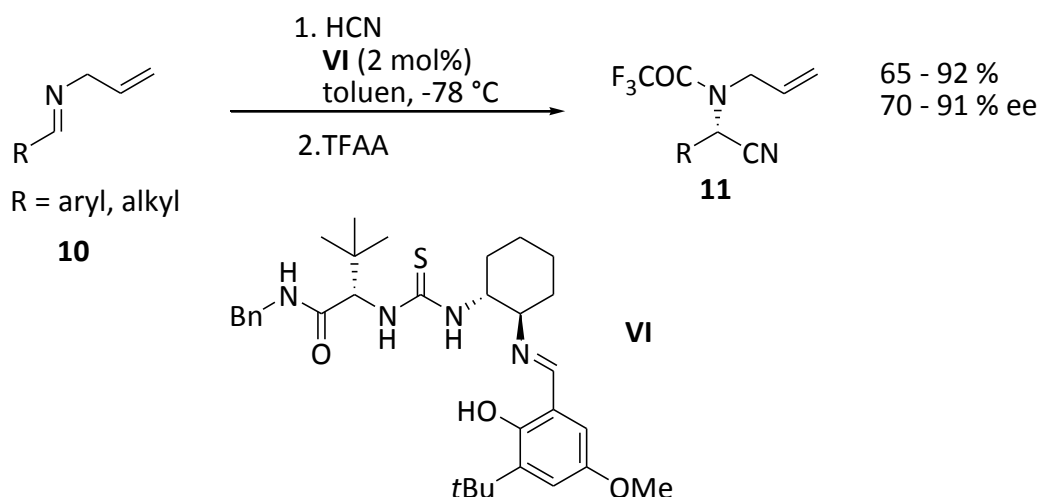
Thiomočovinový derivát **IV** (obr. 6) prezentovaný Schreinerem³¹, katalyzoval Diels-Alderovu reakci a dipolární cykloadici α,β -nenasycených karbonylových sloučenin. Arylové substituenty s trifluormethylovými skupinami jednak zvyšují rozpustnost a také zvyšují kyselost N-H vodíků, a tím schopnost poskytovat tyto vodíky pro vodíkové vazby. Intramolekulárními vodíkovými vazbami atomu síry thiomočovinové skupiny a vodíků v *ortho* poloze aromatického kruhu tvoří rigidní strukturu tohoto katalyzátoru **V**.



Obr. 6: Schreinerův thiomočovínový katalyzátor **IV**, jeho použití pro Diels-Alderovu reakci a schéma rigidní konformace tohoto katalyzátoru **V**.

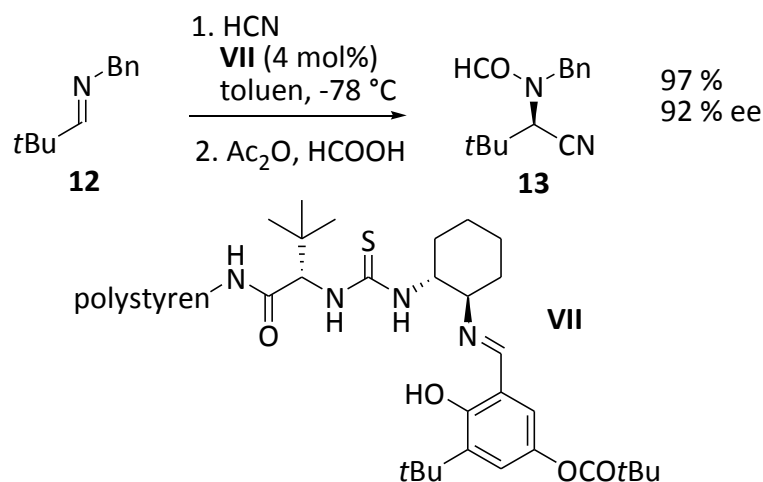
1.4.2. CHIRÁLNÍ (THIO)MOČOVINOVÉ KATALYZÁTORY

První použití látek obsahujících (thio)močovínový skelet jako katalyzátorů vysoce enantioselektivních reakcí, publikována Jacobsenem³² v roce 1998, byla Streckerova reakce iminů za přítomnosti Schiffových bazí **VI**, původně určených jako ligandy pro Lewisovy kyseliny s centrálním atomem kovu (obr. 7). Interakce přes dvě vodíkové vazby byla ověřena strukturními modifikacemi, NMR a výpočetními studiemi.



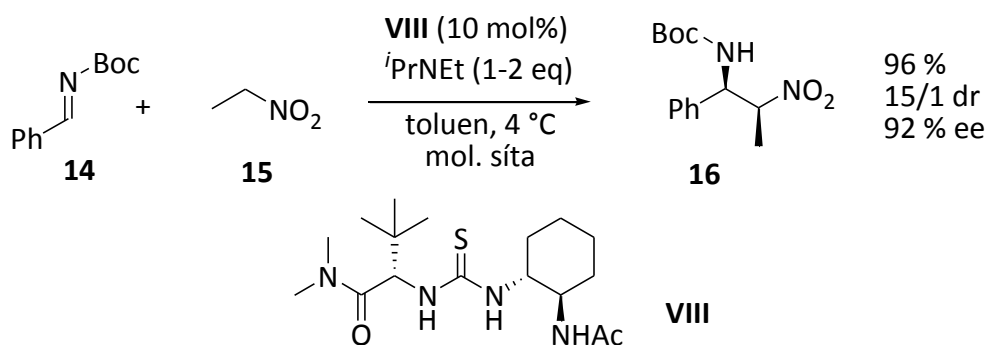
Obr. 7: Streckerova reakce iminů katalyzovaná Schiffovými bázemi s thiomočovínovým skeletem **VI**.

Tyto katalyzátory byly dále vázány na polystyren a byly opakovaně použity až pro 10 katalytických cyklů pro Streckerovu reakci *N*-benzyliminů bez ztráty účinnosti a enantioselektivity (viz obr. 8)³².



Obr. 8: Streckerova reakce *N*-benzyliminů za použití thiomocovinových katalyzátorů vázaných na polystyrenu **VII**.

Následně Jacobsenova skupina prezentovala močovinné a thiomocovinové katalyzátory bez Schiffovy báze pro aza-Henryho reakci *N*-Boc iminů s nitroalkany (viz obr. 9)³³. Za přítomnosti Hünigovy báze a molekulových sít dosahovali vynikajících výtěžků i enantioselektivity. Tak bylo zjištěno, že Schiffova báze není nutnou součástí (thio)mocovinových katalyzátorů.



Obr. 9: Thiomocovinový katalyzátor **VIII** bez Schiffovy báze a jeho použití pro aza-Henryho reakci *N*-Boc iminů s nitroalkany.

Použití obdobných typů thiomocovinových a močovinných katalyzátorů pro enantioselektivní a diastereoselektivní reakce je však limitováno (substrátem pro Jacobsenovy katalyzátory mohou být pouze aldiminy a ketiminy), jelikož jsou

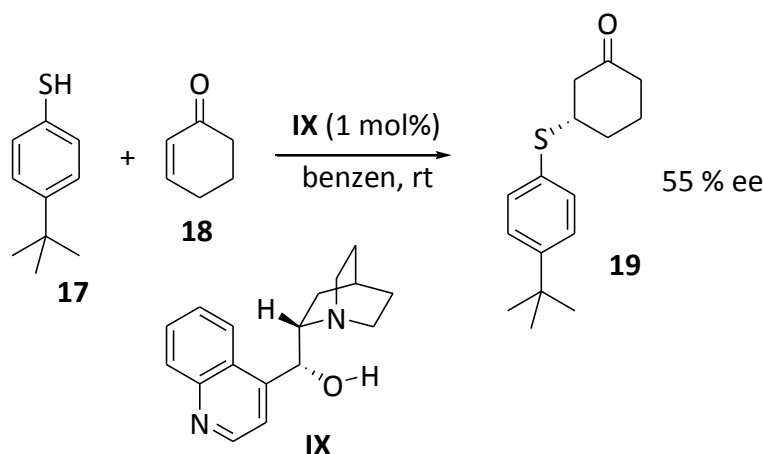
slabšími kyselinami než Lewisovy kyseliny obsahující kovy²⁸. Proto byly představeny bifunkční (thio)močovinové katalyzátory.

1.4.3. BIFUNKČNÍ (THIO)MOČOVINOVÉ KATALYZÁTORY

Jeden z nejvýznamnějších aspektů organokatalýzy je již dříve zmiňovaná biomimetika, tj. napodobování funkce enzymů. Enzymy pracují na základě mnoha slabých interakcí se substrátem, na rozdíl od jedné silné interakce Lewisovy báze s Lewisovou kyselinou, která je principem běžných monofunkčních katalyzátorů.

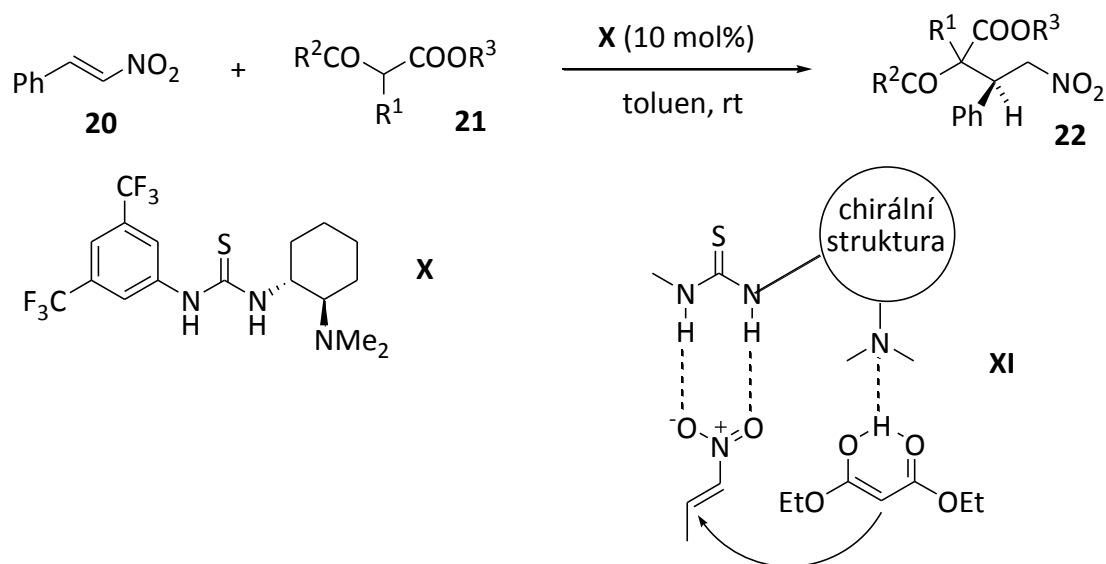
Bifunkční katalyzátory jsou molekuly obsahující několik funkčních skupin interagujících s dvěma komponenty chemické reakce zároveň³⁴. Tato strategie, běžná v biokatalytických systémech, umožňuje mnohem větší kontrolu přístupu reaktantů a tvorby tranzitního stavu, čímž zvyšuje stereoselektivitu dané reakce.

Již v roce 1981 bylo prezentováno použití cinchonidinových alkaloidů jako mírných aktivátorů enantioselektivní Michaelovy adice aromatických thiolů na konjugované cykloalkenony (obr. 10)³⁵. Prozkoumáním více typů přírodních i syntetických derivátů cinchonidinu bylo ověřeno, že se jedná o bifunkční katalyzátory – atom dusíku deprotonuje nukleofil a stabilizuje vznikající pozitivní náboj na nukleofilu a atom vodíku hydroxylové skupiny stabilizuje vznikající záporný náboj na karbonylové skupině v tranzitním stavu reakce.



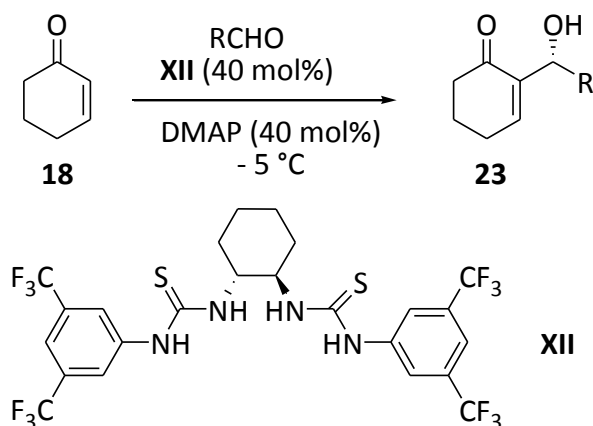
Obr. 10: Použití prvních bifunkčních katalyzátorů na bázi cinchonidinových alkaloidů (cinchonidin **IX**).

Jak bylo již dříve uvedeno, močoviny a thiomčoviny se používaly pro molekulové rozpoznávání, a tak byla známá jejich interakce vodíkovými vazbami s nitro-skupinou²⁴. V roce 2003 Takemoto představil bifunkční thiomčovinový katalyzátor **X** s terciárním aminem (obr. 11) a jeho použití pro Michaelovu adici diethylmalonátu s β -nitrostyrenem³⁶. Strukturními modifikacemi katalyzátoru bylo zjištěno, že thiomčovinový skelet i terciární amin jsou nezbytné pro urychlení reakce a vysokou enantioselektivitu (až 93 %). Lze tedy prohlásit, že se jedná o bifunkční katalyzátor, který aktivuje jak nitroalkeny, tak nukleofil a stereoselektivně kontroluje jejich přístup. To bylo také potvrzeno rentgenovou krystalografií katalyzátoru **X**, kdy bylo zjištěno, že N-H skupiny thiomčoviny a terciární amin jsou orientovány stejným směrem³⁷. Tento katalyzátor je v současné době jedním z nejčastěji využívaných katalyzátorů na bázi thiomčoviny³⁸.



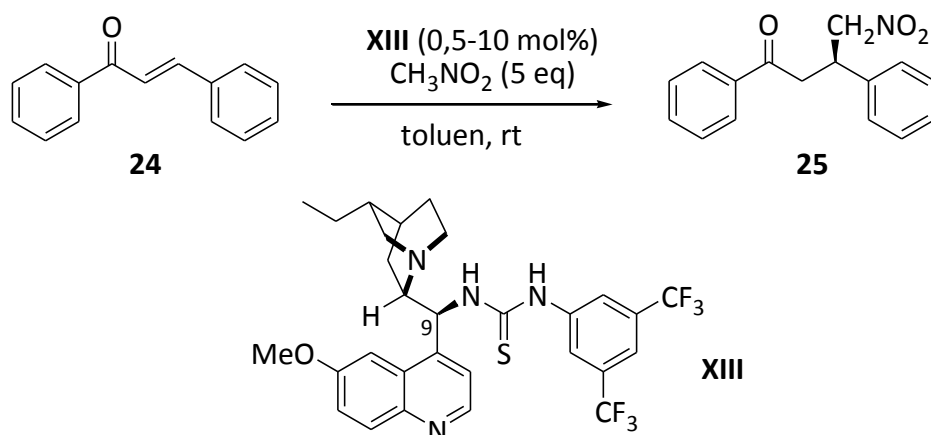
Obr. 11: Bifunkční thiomčovinový katalyzátor **X** s terciárním aminem, jeho použití pro Michaelovu adici diethylmalonátu s β -nitrostyrenem a schéma aktivace pomocí tohoto katalyzátoru **XI**.

V roce 2004 Nagasawa představil bis-thiomčovinový katalyzátor **XII** (obr. 12), který byl použit pro asymetrickou Baylis-Hillmanovu reakci cyklohexenonu s aldehydy za přítomnosti DMAP s enantioselektivitou 90 % ee³⁹. V publikaci byl navržen tranzitní stav, který popisuje koordinaci bis-thiomčovinového katalyzátoru vodíkovými vazbami s karbonylovou skupinou jak aldehydu, tak i enonu.



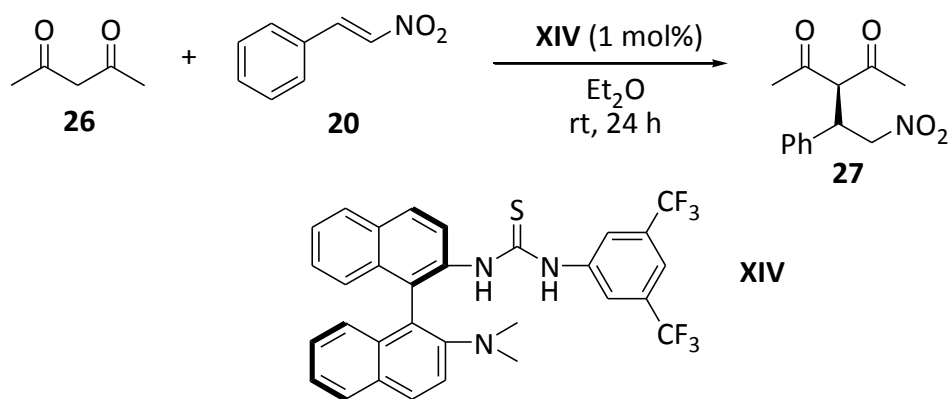
Obr. 12: Asymetrická Baylis-Hillmanova reakce cyklohexenonů s aldehydy za katalýzy bis-thiomočovinným katalyzátorem **XII**.

Později byl prezentován katalyzátor **XIII** (obr. 13) na bázi cinchonidinových alkaloidů s thiomočovinným skeletem v poloze C-9, kde v přírodním cinchonidinu je hydroxylová skupina s konfigurací (9R). Katalyzátory s thiomočovinným skeletem s opačnou konfigurací na uhlíku C-9 (9S) však prokázaly vyšší aktivitu pro adici nitromethanu na chalkony se skupinami poskytujícími i odtahujícími elektrony na aromatických jádrech⁴⁰.



Obr. 13: Katalyzátor na bázi cinchonidinu s thiomočovinným skeletem **XIII** a jeho použití pro adici nitromethanu na chalkony.

Binaftyl, jako další privilegovaná struktura organokatalyzátorů, je základem dalšího thiomočovinného katalyzátoru **XIV**. Ten kombinuje známé organokatalytické motivy: jedná se o binaftyl s terciárním aminem a thiomočovinou s bis(trifluormethyl)fenylovou skupinou⁴¹. Byla provedena Michaelova adice diketonů na nitroalkeny za použití pouze 1 % katalyzátoru (obr. 14).



Obr. 14: Binaftylový katalyzátor **XIV** a jeho použití pro Michaelovu adici diketonů na nitroalkeny.

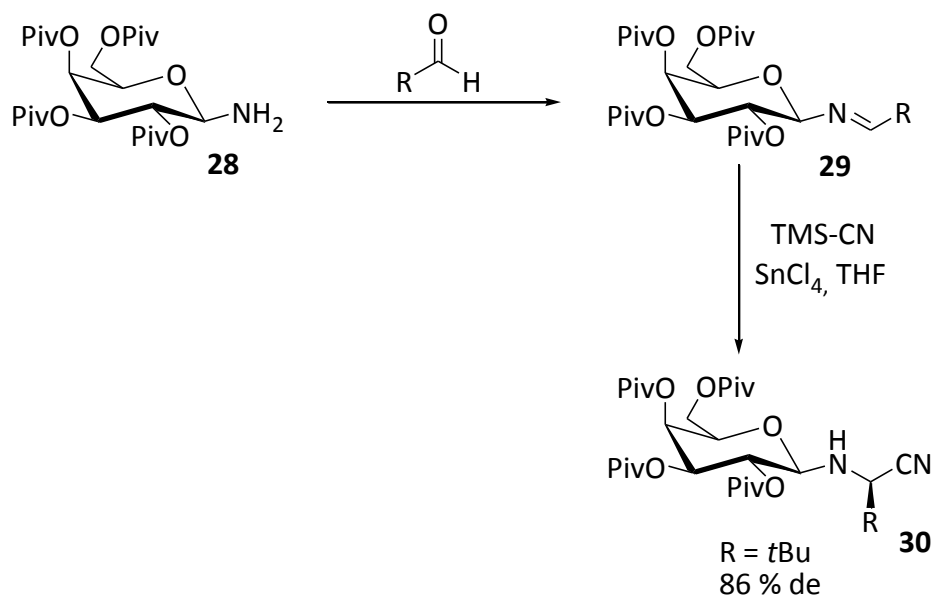
1.5. SACHARIDY V ASYMETRICKÉ SYNTÉZE

Sacharidy jsou přírodní látky, které nesou chirální informaci v několika chirálních centrech. Jsou tak velmi významným zdrojem chiraloty. Zároveň jsou snadno dostupné z přírodních zdrojů, a to v mnoha modifikacích. Jejich struktura a velké množství funkčních skupin poskytuje mnoho možností pro derivatizaci. Pro tyto vlastnosti je jejich použití v asymetrické syntéze velmi výhodné, přesto však bylo donedávna pouze limitované⁴².

Sacharidy mohou ve stereoselektivních reakcích vystupovat jako chirální pomocné skupiny, chirální reaktanty, chirální ligandy nebo chirální organokatalyzátory.

1.5.1. SACHARIDY JAKO POMOCNÉ SKUPINY

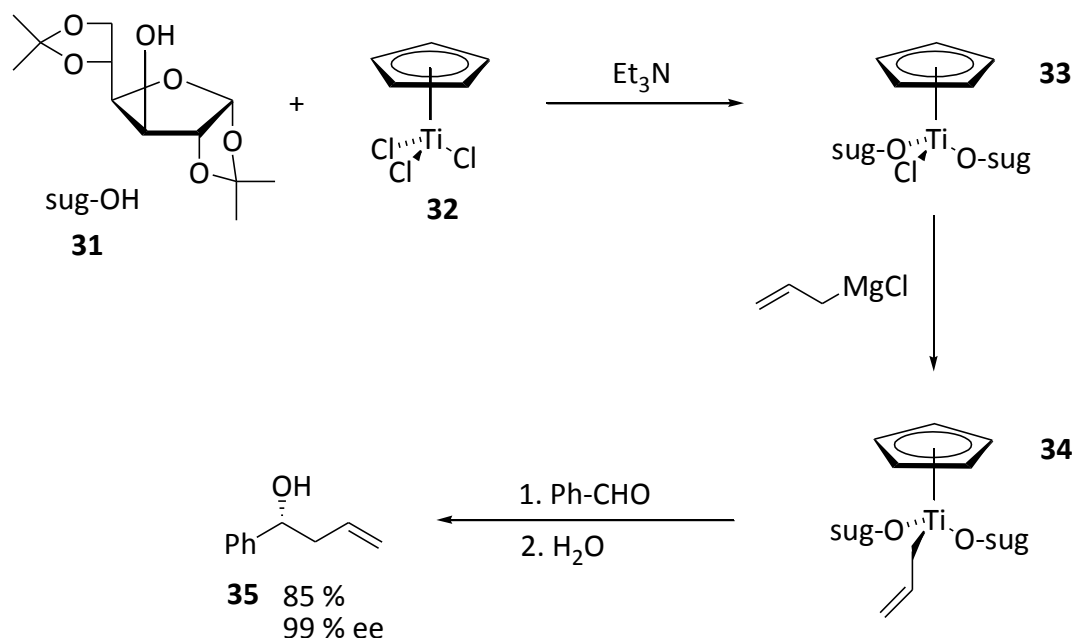
Koncept asymetrické syntézy řízené chirální pomocnou skupinou byl popsán již v úvodu (viz kapitola 1.2). Jeden z příkladů použití sacharidů jako pomocné skupiny je Streckerova reakce⁴³ uvedená na obrázku 15. Pomocnou skupinou je D-galaktosylamin, který je navázán na aldehyd. Dojde k vytvoření aldiminu, který reaguje s trimethylsilylkyanidem za přítomnosti Lewisovy kyseliny. Sacharidovou skupinu se lze následně odstranit zředěnou kyselinou.



Obr. 15: Streckerova reakce s použitím sacharidu jako pomocné chirální skupiny.

1.5.2. SACHARIDY JAKO CHIRÁLNÍ REAKTANTY

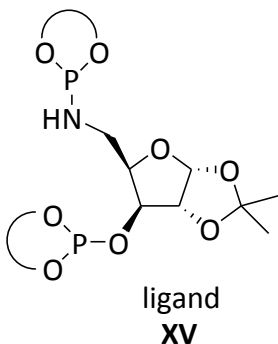
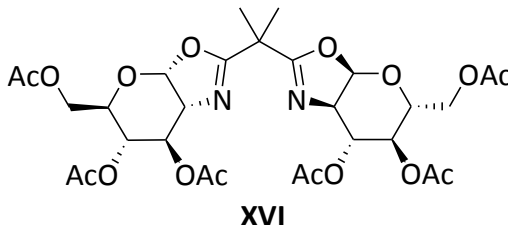
Příkladem chirálního reaktantu, který obsahuje sacharidový skelet, je komplex titanu **34** s isopropylidenglukosou⁴⁴. Reakcí s allylovými Grignardovými činidly vzniká komplex přenášející allylovou skupinu na aldehydy (obr. 16).



Obr. 16: Titanový komplex **34** s 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosou **31** (sug-OH) a její použití pro allylaci aldehydu.

1.5.3. SACHARIDY JAKO CHIRÁLNÍ LIGANDY

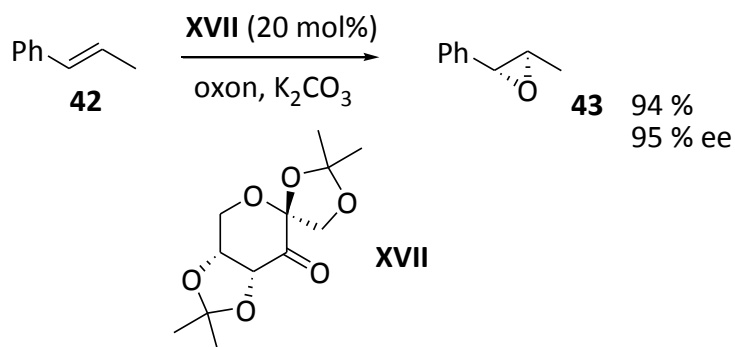
Sacharidy mohou být využity také jako chirální ligandy pro katalýzu komplexů přechodných kovů. Jako příklad lze uvést asymetrické allylové substituce katalyzované palladiem s ligandy odvozenými od D-xylosy (obr. 17)⁴⁵.


$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$
$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$


—

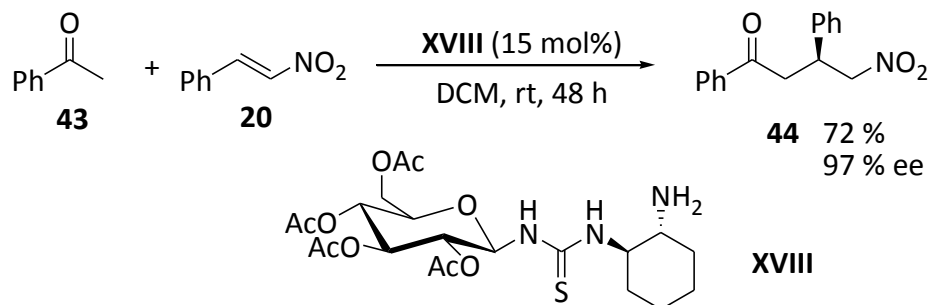
TALYZ

h ka



Obr. 18: Chirální keton **XVII** odvozený od D-fruktosy a jeho použití pro asymetrickou epoxidaci alkenů.

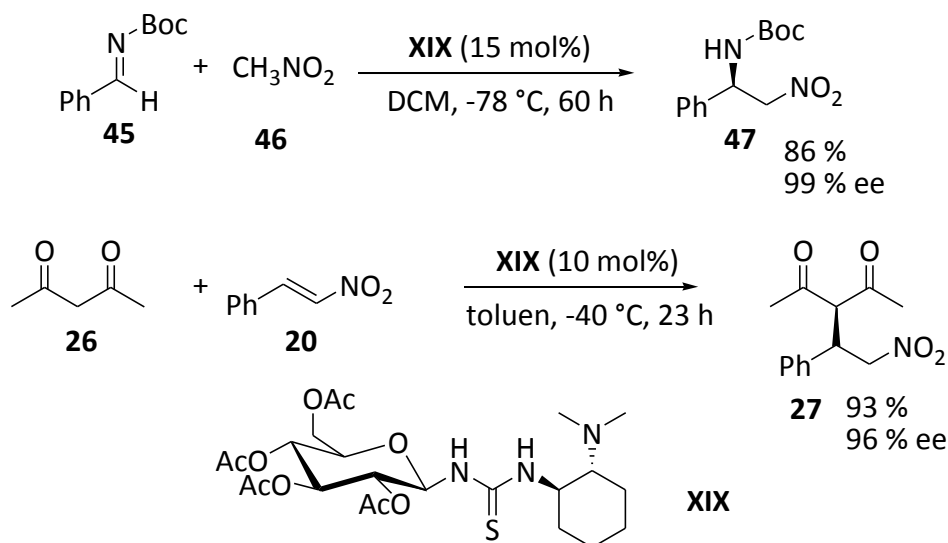
Další katalyzátory obsahující sacharidový skelet již navazují na koncept thiomocovinových katalyzátorů. V roce 2007 Ma představil thiomocovinu **XVIII** vázající peracetylovanou cukernou jednotku a primární amin⁴⁸. Tento katalyzátor byl úspěšně aplikován na Michaelovu adici aromatických ketonů **43** na nitroalkeny **20**. Byla připravena řada katalyzátorů s různými per-*O*-acetylovanými sacharidovými jednotkami (glukosa, maltosa, laktosa) a cyklohexan-1,2-diamin konfigurace (*S,S*) nebo (*R,R*). Nejlepších výsledků dosahoval katalyzátor **XVIII** obsahující per-*O*-acetylovanou D-glukosu a (*R,R*) diamin (obr. 19).



Obr. 19: Thiomocovinový katalyzátor **XVIII** s per-*O*-acetylovanou D-glukosou a primárním aminem a jeho použití pro Michaelovu adici aromatických ketonů na nitroalkeny.

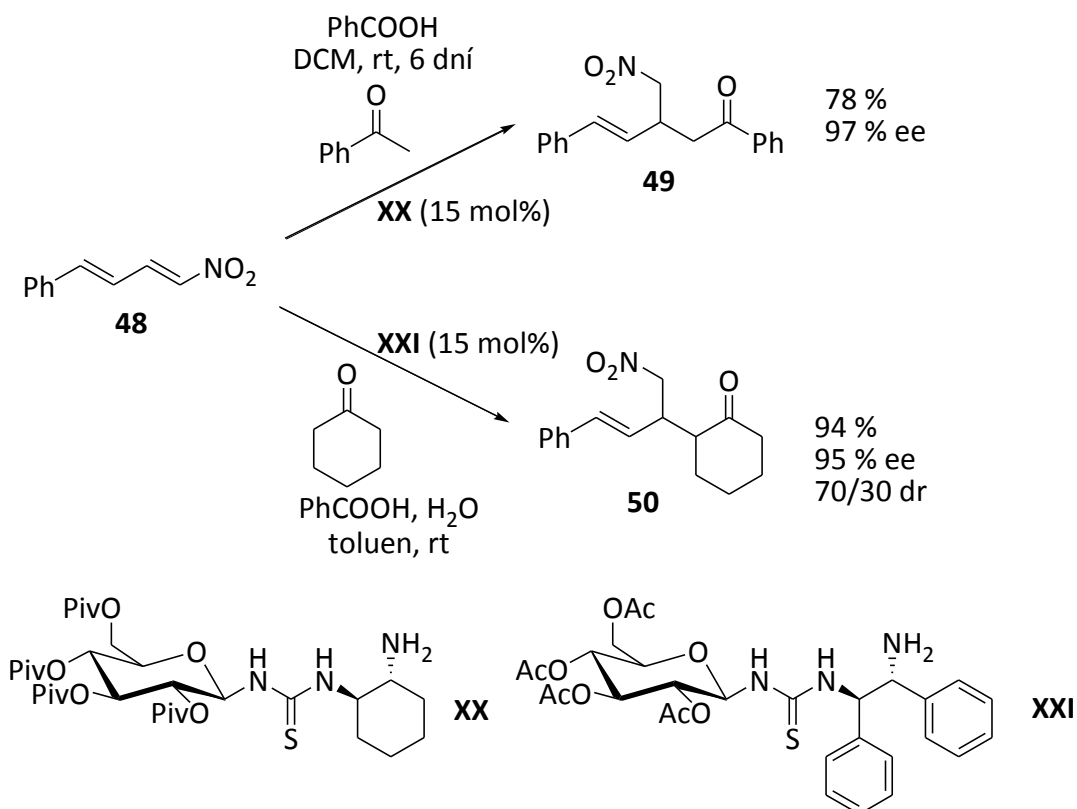
Obdobný katalyzátor **XIX** byl v roce 2008 aplikován na aza-Henryho reakci *N*-Boc iminů **45** s nitromethanem **46** (obr. 20)⁴⁹. Jeho struktura se liší pouze terciárním aminem místo primárního. Tento motiv je znám z Takemotova katalyzátoru **X** (obr. 11, str. 20), který byl pro tuto reakci také úspěšně použit⁵⁰. Látka **XIX**, obsahující peracetylovanou D-glukosu a cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin se opět ukázala jako nejúčinnější s enantioselektivitou až 99,8 % ee. Tentýž katalyzátor **XIX** byl použit také

pro Michaelovu adici acetylacetonu **26** na nitroalkeny **20** rovněž s vysokou enantioselektivitou až 96 % ee (obr. 20)⁵¹.



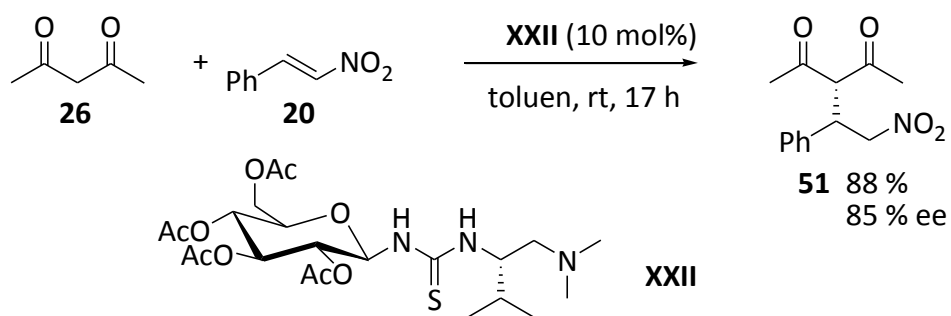
Obr. 20: Thiomočoviny katalyzátor **XIX** s per-O-acetylovanou D-glukosou a terciárním aminem a jeho použití pro aza-Henzyho reakci N-Boc iminů s nitromethanem a Michaelovu adici acetylacetonu na nitroalkeny.

V roce 2010 byly modifikací katalyzátoru **XVIII** (obr. 19) připraveny obdobné katalyzátory **XX** a **XXI** pro Michaelovu adici ketonů na nitrodieny⁵². Sacharidová jednotka těchto látek je chráněna jinými funkčními skupinami, přičemž nejlepších výsledků dosahovaly látky s objemnými chránícími skupinami esterového typu. Takto byl připraven katalyzátor **XX** (obr. 21). Další změny byly provedeny na diaminové části katalyzátoru, kde byl cyklohexanový skelet nahrazen 1,2-difenylethylen-1,2-diamin, což vedlo ke vzniku katalyzátoru **XXI** (obr. 21).



Obr. 21: Modifikované thiomocovinové katalyzátory s D-glukosou chráněnou pivaloylovými skupinami **XX** a s 1,2-diamino-1,2-difenylethanem **XXI** a jejich použití pro Michaelovu adici ketonů na nitrodieny.

Dalším typem organických katalyzátorů na bázi thiomocoviny se sacharidovým skeletem jsou látky obsahující na jedné straně peracetylovanou D-glukosu a na druhé acyklický diamin odvozený od α -aminokyseliny (obr. 22)⁵³. Tyto katalyzátory byly testovány na adici acetylacetonu na nitroalkeny a jako nejúčinnější byly pozorovány katalyzátory odvozené od D-glukosy a L-valinu **XXII**, D-valinu a L-fenylalaninu a D-fenylalaninu. Katalyzátory lišící se D- nebo L-konfigurací dávaly vznik přednostně opačným enantiomerům.



Obr. 22: Thiomočovínový katalyzátor **XXII** odvozený od *D*-glukosy a *L*-valínu a jeho použití pro adici acetylacetonu na nitroalkeny.

1.6. POLYFLUOROVANÉ KATALYZÁTORY

S rozvojem organokatalýzy v posledních letech jako metody šetrné k životnímu prostředí dochází k dalšímu zvyšování požadavků na "zelené organické reakce" (green organic reactions)⁵⁴. Polyfluorované látky tyto požadavky splňují, jelikož se dají poměrně snadno separovat a tedy znovu používat.

Organické katalyzátory jsou chirální látky, a tak jejich příprava může být finančně náročná. Zároveň je v typických organokatalytických reakcích potřeba minimálně 10 mol% katalyzátoru. Organické katalyzátory, jež by bylo možné recyklovat a opakovaně používat, jsou tedy velmi žádané, především pro použití v průmyslu pro reakce ve velkém měřítku⁵⁴. Látky obsahující perfluorovaný uhlíkový řetězec naplňují právě tato kritéria.

Perfluorované uhlovodíkové kapaliny jsou inertní, nepolární a termicky stabilní s různě vysokými body varu. Jsou omezeně mísitelné s běžnými organickými rozpouštědly a vodou, což je velmi výhodná vlastnost pro separace. Látky obsahující perfluorovaný uhlíkový řetězec jsou totiž více rozpustné v perfluorovaných rozpouštědlech než v organických rozpouštědlech. Lze tedy provést jednoduchou a selektivní extrakci perfluoralkylovaných látek do perfluorovaných rozpouštědel.

Pokud je reakční prostředí tvořeno perfluorovaným a běžným organickým rozpouštědlem, za laboratorní teploty obsahuje dvě fáze a fluorovaná látka (např. katalyzátor) se nachází v perfluorované kapalině. Zahřátím však dochází ke spojení obou fází a ke tvorbě reakčního prostředí pro homogenní katalýzu. Následným ochlazením se obě fáze opět oddělí a fluorovaný katalyzátor může být separován a použit pro další reakce. Reakce mohou být prováděny i ve dvou fázích, to však snižuje možnost rovnoměrného pohybu katalyzátoru v reakční směsi^{55,56}.

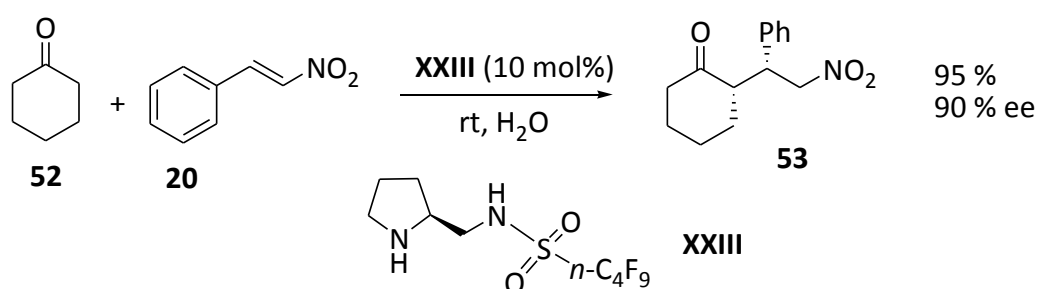
Další možností separace perfluoralkylovaných látek je extrakce z běžných organických rozpouštědel na fluorovaný silikagel. Tato metoda také umožňuje opětovné použití katalyzátoru a zachovává jeho vlastnosti a aktivitu⁵⁴.

Těchto vlastností perfluoralkylovaných látek lze využít navázáním fluorovaného uhlovodíkového řetězce na katalyzátor nebo na látku, z níž vzniká

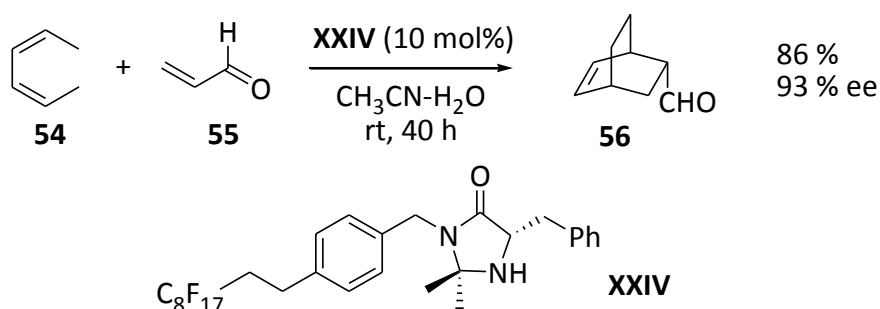
vedlejší produkt⁵⁷. V obou případech je separace velmi snadná a je možné provádět reakce bez krystalizace, destilace nebo dalších separačních metod.

Navázáním perfluorovaného uhlovodíkového řetězce na organický katalyzátor se většinou nemění jeho katalytické schopnosti^{54,55,58} na rozdíl od polystyrenových residuů, které snižují katalytickou aktivitu.

Příkladem je fluorovaný *S*-pyrrolidinsulfonamid **XXIII** jako katalyzátor enantio- a diastereoselektivní Michaelovy adice ketonů a aldehydů ve vodném prostředí (obr. 23)⁵⁴ nebo fluorovaný derivát imidazolidinonu **XXIV** jako katalyzátor Diels-Alderovy reakce dienů a α,β -nenasycených aldehydů (obr. 24)⁵⁸.



Obr. 23: Perfluoralkylovaný *S*-pyrrolidinsulfonamid **XXIII** a jeho použití pro Michaelovu adici ketonů a aldehydů ve vodném prostředí.



Obr. 24: Perfluoralkylovaný imidazolidinon **XXIV** jako katalyzátor Diels-Alderovy reakce dienů a α,β -nenasycených aldehydů.

2. CÍLE PRÁCE

Obecným cílem této diplomové práce byla příprava nových organických katalyzátorů na bázi thiomocoviny obsahující sacharidový skelet. S ohledem na dosud publikované práce z oblasti asymetrické syntézy jsme se zaměřili na deriváty obsahující modifikace na primární hydroxylové skupině sacharidové jednotky. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Vypracování efektivní syntézy thiomocovinového katalyzátoru **XVIII** obsahující sacharidový skelet a cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin.
2. Příprava nových thiomocovinových katalyzátorů obsahující sacharidovou jednotku s modifikacemi na hydroxylových skupinách sacharidu, a to především na primární hydroxylové skupině.
3. Ověření katalytické aktivity nově připravených organických katalyzátorů v modelových reakcích navržených dle výsledků známých z odborných publikací.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem této diplomové práce byla syntéza nového typu organických katalyzátorů na bázi thiomocoviny a následně ověření jejich použití v asymetrické syntéze. Jak již bylo řečeno v úvodu, (thio)mocovinové deriváty jsou velmi významnou skupinou látek používaných pro katalýzu řady reakcí, a to i ve farmaceutickém průmyslu. Chirální thiomocovinové katalyzátory lze účinně použít i v oblasti asymetrické syntézy.

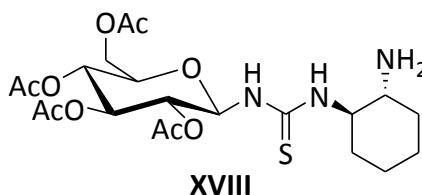
Princip katalýzy thiomocovinových katalyzátorů je založen na interakci dvěma vodíkovými vazbami s elektrofilním substrátem. Bifunkční thiomocovinové katalyzátory obsahují navíc aminovou skupinu (primární nebo terciární), která působí na pronukleofil a dává vzniknout aktivnímu nukleofilu (viz kap. 1.4.3, str. 20).

Sacharidy jsou chirální molekuly s několika stereogenními centry, jsou snadno dostupné ve velkém množství modifikací: od různých konfigurací chirálních center (tj. různých cukerných jednotek) po variace chránících skupin a dalších substituentů na hydroxylových skupinách sacharidů. Proto je použití sacharidů jako součástí katalyzátorů velmi výhodné, jelikož umožňují snadnou úpravu a přizpůsobení vlastností těchto katalyzátorů.

V období zadání diplomové práce nebyly známé práce z oblasti asymetrické syntézy využívající jiné deriváty sacharidů než *per-O*-acetylovanou D-glukosu v katalyzátoru **XVIII**. Naším původním cílem proto byla modifikace tohoto katalyzátoru **XVIII**, který představil Ma⁴⁸ v roce 2007. Měli jsme v úmyslu prozkoumat vliv různých chránících skupin na katalytickou aktivitu. Acetylové skupiny měly být nahrazeny etherovými (methylová a benzylová skupina) nebo esterovými (pivaloylové a benzoylové skupiny). Tato studie byla však publikována⁵² v průběhu diplomové práce v roce 2010, tudíž jsme se tímto tématem již dále nezabývali.

Proto jsme se zaměřili na přípravu thiomocovinových katalyzátorů s modifikacemi primární hydroxylové skupiny na sacharidové jednotce navázáním perfluoroalkylové skupiny. Přestože řada fluorofilních organických katalyzátorů se v oblasti asymetrické syntézy osvědčila^{55,58}, této problematice byla dosud věnována malá pozornost.

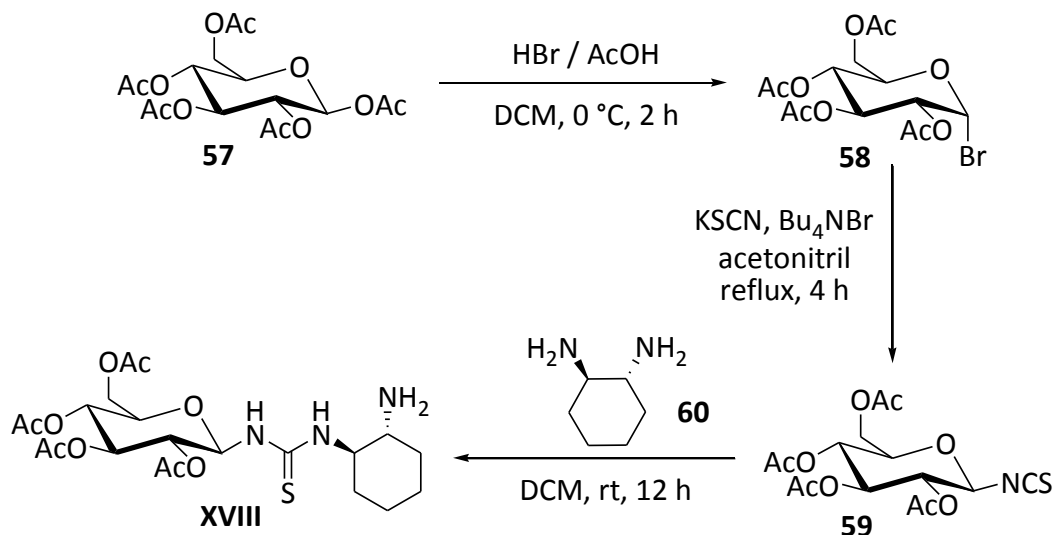
3.1. NOVÁ SYNTÉZA THIOMOČOVINOVÉHO KATALYZÁTORU XVIII



Pro studium a ověření katalytické aktivity námi syntetizovaných thiomocovinových katalyzátorů bylo nejprve třeba připravit katalyzátor **XVIII**. Ten obsahuje na jedné straně per-*O*-acetylovanou D-glukosu a na druhé straně cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin. Tento katalyzátor byl efektivně použit například pro Michaelovu adici aromatických ketonů na nitroalkeny (viz obr. 19, str. 27).

3.1.1. PŘÍPRAVA GLYKOSYL ISOTHIOKYANÁTU

Ma a jeho tým uvedli v publikaci⁴⁸ přípravu katalyzátoru **XVIII** z per-*O*-acetylované D-glukosy **57**, z níž byl připraven glykosyl bromid **58**, který byl následně převeden na isothiokyanát **59**. Ten pak adiční reakcí s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem **60** dal vzniknout katalyzátoru **XVIII**, jak je znázorněno na obrázku 25.

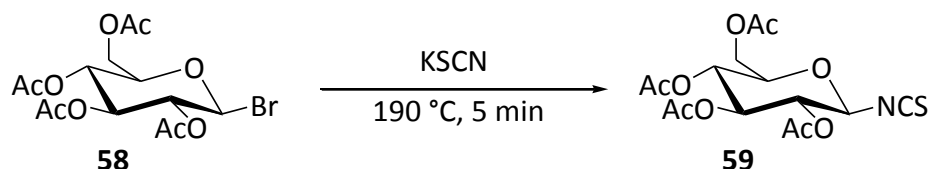


Obr. 25: Schéma přípravy katalyzátoru **XVIII** podle Ma.

Metoda A: První metodou byla příprava isothiokyanátu **59** z glykosyl bromidu **58** podle Ma. Tato reakce však není zcela jednoznačná. Kvůli ambientnímu charakteru isothiokyanátových aniontů může docházet k tvorbě thiokyanátů jako vedlejších

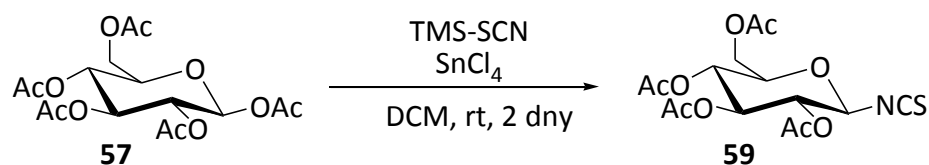
produktů a jejich separace od isothiokyanátů nemusí být snadná⁵⁹. Tímto způsobem, tedy reakcí glykosylbromidu s KSCN⁶⁰, nebylo dosaženo uspokojivých výsledků.

Metoda B: Dále byla prozkoumána reakce glykosyl bromidu **58** s KSCN bez rozpouštědla, tavením při 190 °C (viz obr. 26)⁶¹. Tato reakce vedla k pozitivnímu výsledku v malém množství, avšak při opakování této reakce ve větším měřítku došlo k rapidnímu poklesu vzniku isothiokyanátu **59**.



Obr. 26: Příprava glykosyl isothiokyanátu **59** tavením.

Metoda C: Následně jsme se proto věnovali alternativní metodě syntézy sacharidových isothiokyanátů, publikované Lindhorstovou⁵⁹ v roce 2006. Tato příprava vychází přímo z per-*O*-acetylované *D*-glukosy **57**, bez nutnosti přípravy glykosyl bromidu **58** jako meziprojektu, a to pomocí trimethylsilyl isothiokyanátu (TMS-SCN) a chloridu cínčitého jako Lewisovy kyseliny (viz obr. 27). Byl připraven 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glukopyranosyl isothiokyanát **59** ve výtěžku 37 %, a to i v multigramovém množství. Jako limitující se ukázala čistota použitého acetátu, jelikož touto metodou dochází k reakci pouze β -anomeru.

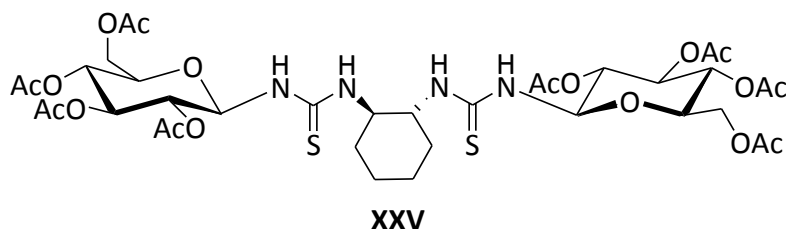


Obr. 27: Příprava isothiokyanátu **59** přímo z peracetylované *D*-glukosy **57** pomocí TMS-SCN.

Následně byl získaný isothiokyanát **56** použit pro syntézu katalyzátoru **XVIII**.

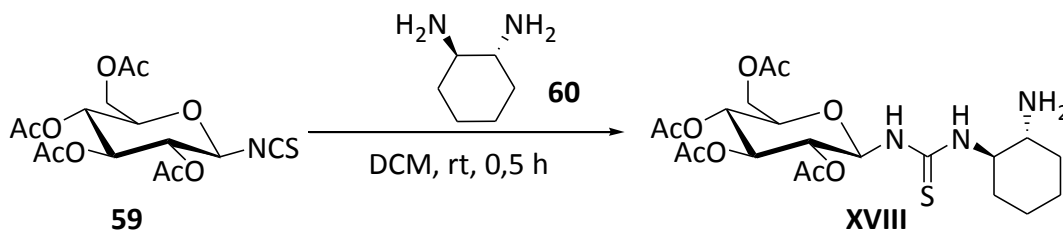
3.1.2. PŘÍPRAVA KATALYZÁTORU XVIII

Při syntéze katalyzátoru **XVIII** byla provedena reakce D-glukopyranosyl isothiokyanátu **59** s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem **60**. Podmínky reakce dle Ma neposkytly očekávaný adiční produkt. Zjistili jsme, že tato reakce v původním uspořádání probíhá ihned po přidání isothiokyanátu **59** k diaminu **60** a vede k tvorbě dimerního derivátu **XXV** jako majoritního produktu. Tento produkt byl izolován a charakterizován. V kapitole 1.4.3 (str. 21) byl již popsán bis-thiomočovinový katalyzátor **XII** s obdobnou strukturou, kde na molekulu cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminu jsou navázány dvě thiomočovinové jednotky. Proto jsme se rozhodli, že budeme ověřovat katalytické účinky i této látky **XXV**.



Obr. 28: Dimerní produkt **XXV** reakce D-glukopyranosyl isothiokyanátu **59** s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem **60**.

Byly tedy hledány nové podmínky reakce pro přípravu katalyzátoru **XVIII**. Byl sledován čas a koncentrace reakční směsi. Nejprve byl zkrácen reakční čas z 12 hod až na 0,5 hod, stále však vznikal především dimer. Proto byla snížena koncentrace reakční směsi desetkrát. V tomto uspořádání, uvedeném na obrázku 29, byl již katalyzátor **XVIII** hlavním produktem (dimerní produkt **XXV** tvořil asi 10 %). Dalším problémem byla separace pomocí chromatografie na silikagelu, v původní publikaci prováděna v soustavě EtOAc-hexan 7:3, která se ukázala jako málo polární a požadovaný produkt byl získán až elucí methanolem.



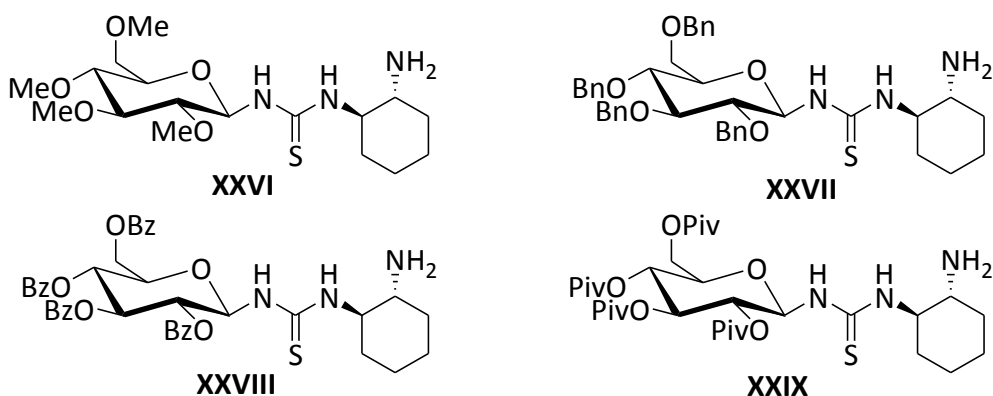
Obr. 29: Příprava katalyzátoru **XVIII** za většího zředění a kratšího času reakce.

3.2. SYNTÉZA NOVÝCH KATALYZÁTORŮ

Na základě úspěšného použití katalyzátoru **XVIII** jsme se zaměřili na přípravu modifikací tohoto katalyzátoru.

3.2.1. KATALYZÁTOR S RŮZNÝMI CHRÁNÍCÍMI SKUPINAMI

Jak již bylo výše zmiňováno, původním cílem této diplomové práce byla syntéza nových katalyzátorů s různými esterovými a etherovými deriváty na hydroxylových skupinách sacharidu. Tento projekt byl však publikován v roce 2010, tedy v průběhu diplomové práce. Ma, autor původního sacharidového katalyzátoru **XVIII**, představil katalyzátory s D-glukopyranosou chráněnou methyl **XXVI** a benzyl ethers **XXVII** nebo acetylovými **XXVIII**, benzoylovými **XXVIII** a pivaloylovými estery **XXIX**⁵² (viz obr. 30). Nejúčinnější byly katalyzátory chráněny esterovými skupinami, a to acetylovými a pivaloylovými.



Obr. 30: Katalyzátory s různými chránícími skupinami na sacharidové jednotce představené Ma v roce 2010.

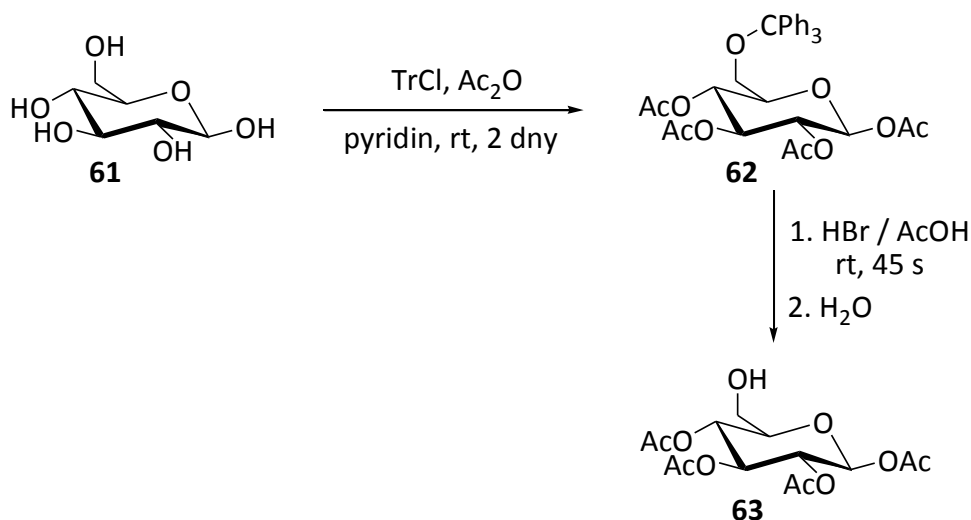
Proto jsme museli přistoupit ke změně dílčích cílů této diplomové práce a zaměřili jsme se na katalyzátory a perfluoralkylovými řetězci na sacharidovém skeletu.

3.2.2. KATALYZÁTOR S PERFLUORALKYLOVÝMI ŘETĚZCI

V úvodní části této diplomové práce již byly popsány fluorované katalyzátory a jejich výhody, mezi něž patří především snadná separace a případná regenerace látek s perfluorovanými uhlovodíkovými skupinami (např. extrakcí do fluorovaného rozpouštědla nebo na fluorovaný silikagel).

Naším dalším cílem byla nejprve syntéza katalyzátorů s perfluorovanými uhlovodíkovými řetězci na primární hydroxylové skupině sacharidu a podle dosažených výsledků jsme se následně chtěli věnovat sacharidovým derivátům s perfluoralkylovými skupinami na všech hydroxylech sacharidu. Zaměřili jsme se tedy nejprve na přípravu katalyzátorů s různou délkou perfluoroalkylových řetězců, a to s heptafluorbutanovými a heptadekafluornonanovými skupinami. Ty byly vázány na sacharidovou jednotku formou etherů nebo esterů.

Pro selektivní modifikace na primární hydroxylové skupině sacharidového skeletu byl připraven tritylový derivát⁶² D-glukopyranosy **62**. Trityl (trifenylmethyl) obsahuje tři fenylové skupiny, je tedy velmi objemnou skupinou, která se váže selektivně na hydroxylovou skupinu na uhlík C-6 právě kvůli své velikosti. Ostatní hydroxylové skupiny byly chráněny formou acetylů. Následně byl primární hydroxyl selektivně odstraněn pomocí bromovodíku v kyselině octové (viz obr. 31), a tím byl připraven derivát D-glukopyranosy s volnou primární hydroxylovou skupinou **63**.

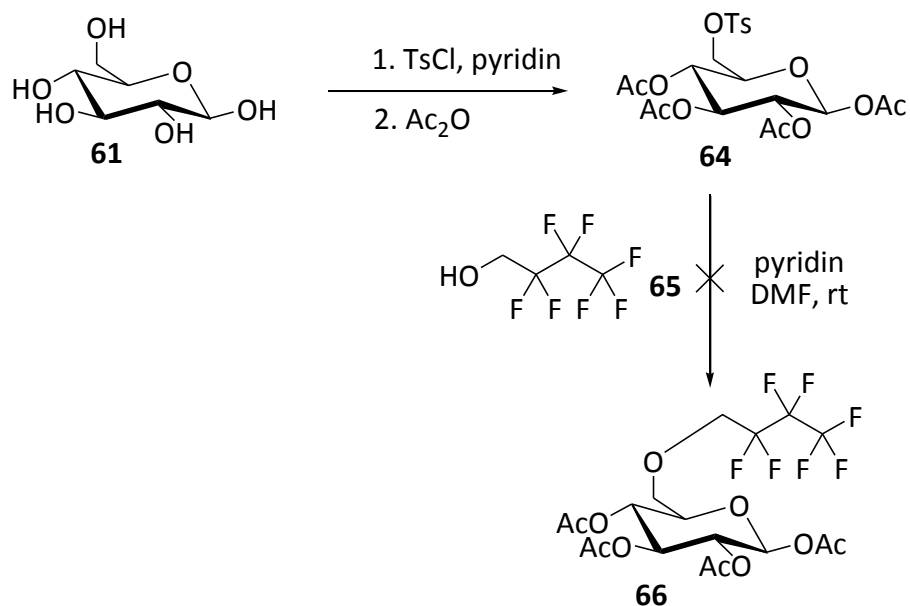


Obr. 31: Příprava 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-trityl- β -D-glukopyranosy (**62**) a následně 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**).

Perfluoralkylované ethery

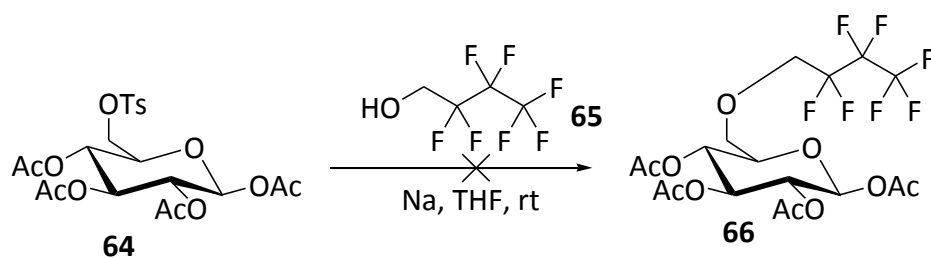
Pro přípravu sacharidů s perfluorovanými řetězci na primární hydroxylové skupině sacharidu vázanými ve formě etherů byly použity následující metody:

Metoda A: Byl připraven derivát peracetylované D-glukosy s tosylovou (*p*-toluensulfonylovou) skupinou na primárním hydroxyly **64**, který byl použit do reakce s heptafluorbutanolem **65** za přítomnosti pyridinu jako báze (viz obr. 32). Nebylo však dosaženo vzniku požadovaného produktu, pravděpodobně z toho důvodu, že pyridin je slabou bází pro tuto reakci.



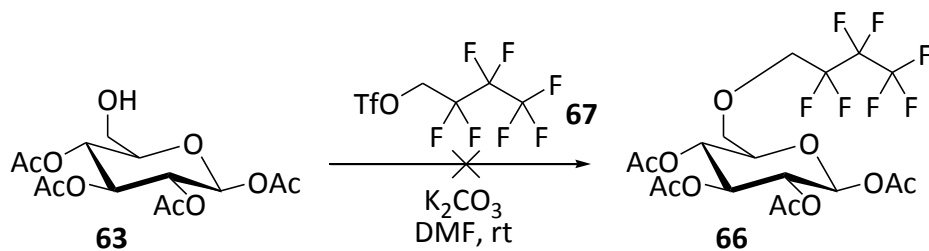
Obr. 32: Příprava 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-β-D-glukopyranosy (**66**) reakcí 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanolu (**65**) a 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-β-D-glukopyranosy (**64**) za přítomnosti pyridinu jako báze.

Metoda B: Další metodou byla reakce per-O-acetylované D-glukosy s tosylovou skupinou **64** a heptafluorbutanolu **65** za přítomnosti sodíku (viz obr. 33). Tato reakce však neposkytla uspokojivé výsledky.



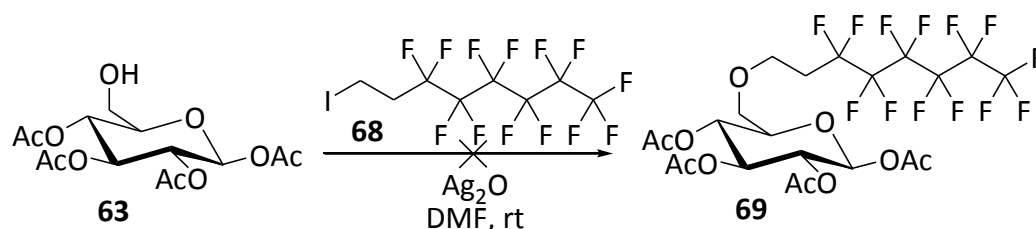
Obr. 33: Příprava 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-β-D-glukopyranosy (66) reakcí 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanolu (65) a 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-β-D-glukopyranosy (64) za přítomnosti sodíku.

Metoda C: Dále byl připraven heptafluorbutyl triflát 67 reakcí heptafluorbutanolu s anhydridem kyseliny triflátové. Heptafluorbutyl triflát 67 byl následně použit pro reakci s volnou primární hydroxylovou skupinou derivátu D-glukosy 63 za přítomnosti báze K₂CO₃ (viz obr. 34). Tato reakce však neposkytla požadovaný produkt.



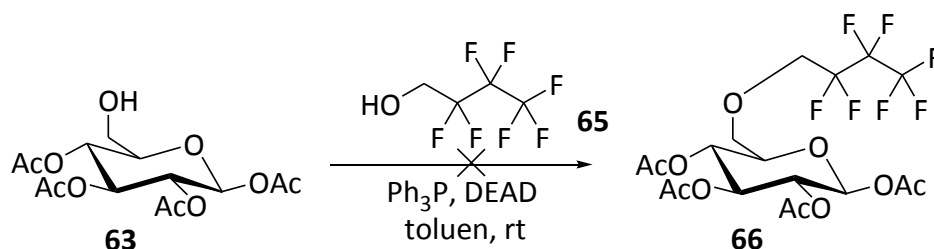
Obr. 34: Příprava 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-β-D-glukopyranosy (66) reakcí 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl triflátu (67) a 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosy (63).

Metoda D: Per-*O*-acetylovaná D-glukosa s volnou primární hydroxylovou skupinou **63** byla použita do reakce s 1,1,2,2-tetrahydrogenperfluoroktyl jodidem **68** za přítomnosti čerstvě připraveného oxidu stříbrného (viz obr. 35). Získaná látka však neodpovídala požadovanému produktu.



Obr. 35: Příprava 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(1,1,2,2-tetrahydrogenperfluoroktyl)-β-D-glukopyranosy (**69**) reakcí 1,1,2,2-tetrahydrogenperfluoroktyl jodidu (**68**) a 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosy (**63**).

Metoda E: Následující metodou pro přípravu perfluoralkylovaných etherů byla Mitsunobu reakce perfluorovaných alkoholů (např. **65**) s per-*O*-acetylovanou D-glukosou s volnou primární hydroxylovou skupinou **63** za přítomnosti trifenyfosfinu (Ph₃P) a diethylazodikarboxylátu (DEAD)⁶³, uvedená na obrázku 36.



Obr. 36: Mitsunobu reakce 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosy (**63**) a 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanolu (**65**) za přítomnosti Ph₃P a DEAD.

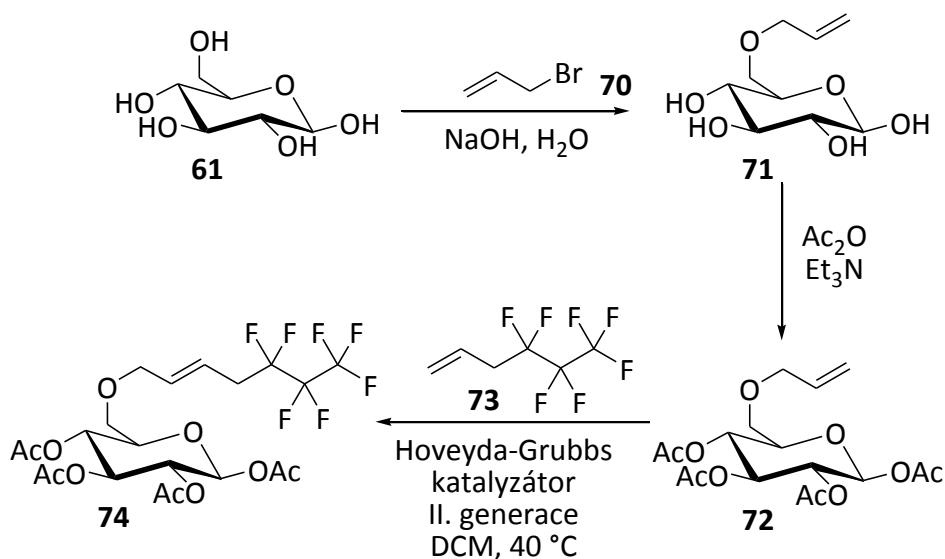
Mitsunobu reakce byla provedena s použitím různých fosfinů (Ph₃P a Bu₃P) a různých azosloučenin (DEAD, diisopropylazodikarboxylát DIAD a azodikarbonyldipiperidin ADDP). Tyto variace jsou znázorněny na obrázku 37. Reakce s Bu₃P neprobíhaly, i když je reaktivnější než Ph₃P. Mezi azosloučeninami byl nejúčinnější DEAD.

exp.	Mitsunobu reagenty		reakce probíhá
1	Ph ₃ P	DEAD	ano
2	Ph ₃ P	DIAD	minimálně
3	Bu ₃ P	DEAD	ne
4	Bu ₃ P	DIAD	ne
5	Bu ₃ P	ADDP	minimálně

Obr. 37: Schéma variací Mitsunobu reakce změnou fosfinu (Ph₃P a Bu₃P) azosloučenin (DEAD, DIAD a ADDP).

Nejvhodnějšími podmínkami reakce byla přítomnost Ph₃P a DEAD. Pro separaci produktu byla provedena chromatografie na silikagelu, avšak získané produkty podle NMR obsahovaly derivát hydrazinu, který vzniká jako vedlejší produkt redukcí DEAD. Produkt nebylo možné přechistit extrakcí 1M HCl, nasyceným roztokem NaHCO₃, ani rekrystalizací.

Perfluoralkylované ethery se tedy nepodařilo připravit. Možným řešením je metoda navázání allylové skupiny na primární hydroxyl sacharidového skeletu (viz obr. 38)^{64,65}. Tato látka **72** bude poté reagovat metathesí s perfluorovanými alkeny **73**, a tak dojde k vytvoření dvojné vazby mezi sacharidem a perfluoralkylovou skupinou **74**. V této diplomové práci však tato metoda z časových důvodů již nebyla použita.



Obr. 38: Plánovaná příprava perfluoralkylovaných derivátů pomocí metathese.

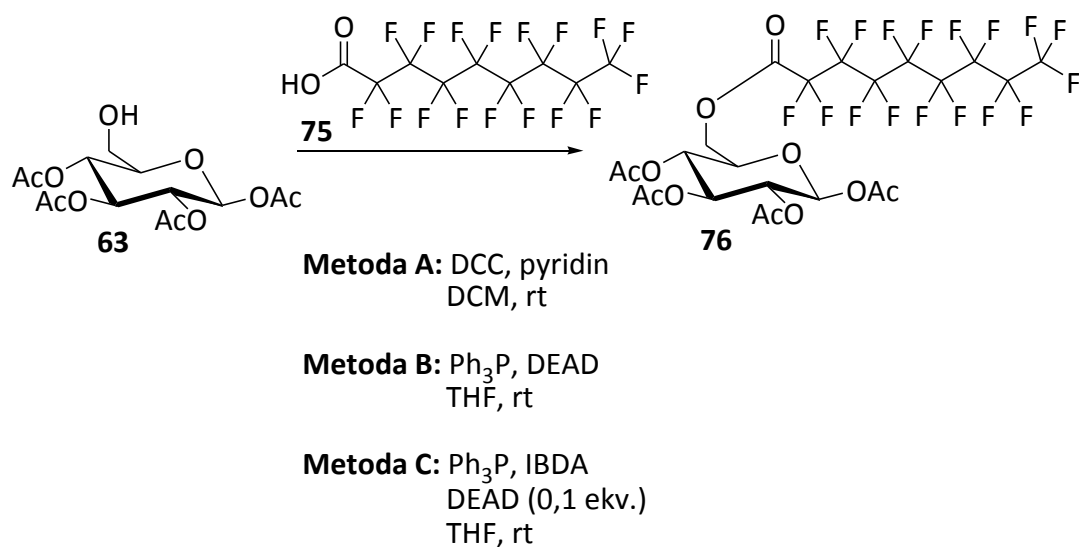
Perfluoralkylované estery

Kromě sacharidů s ethericky vázanými perfluorovanými řetězci byly připravovány také esterově vázané perfluoralkylované deriváty. Pro tuto syntézu byly použity následující metody:

Metoda A: Per-*O*-acetylovaná D-glukosa s volnou hydroxylovou skupinou na uhlíku C-6 **63** reagovala s perfluornonanovou kyselinou **75** za přítomnosti *N,N*-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a pyridinu (viz obr. 39)⁶⁶. Požadovaný produkt však nebyl získán.

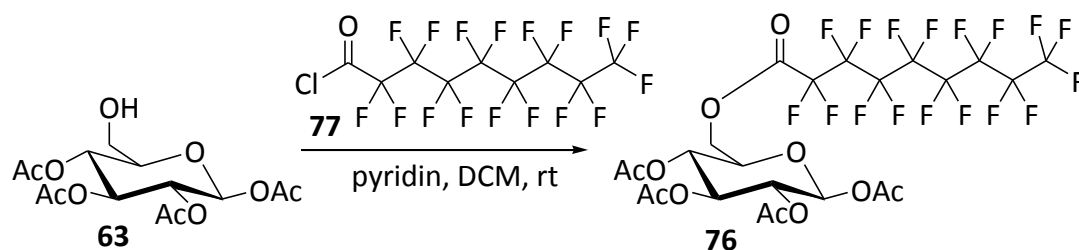
Metoda B: Pomocí Mitsunobu reakce byl připraven perfluoralkylovaný ester **76** z perfluornonanové kyseliny **75** a per-*O*-acetylované D-glukosy s volnou hydroxylovou skupinou **63** pomocí DEAD a Ph₃P (viz obr. 39). Byl připraven požadovaný ester **76** ve výtěžku 13 %.

Metoda J: Dalším způsobem přípravy perfluoralkylovaného esteru **76** byla Mitsunobu reakce s katalytickým množstvím DEAD regenerovaného pomocí jodosobenzen diacetátu (IBDA, viz obr. 39)⁶⁷. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 28 %.



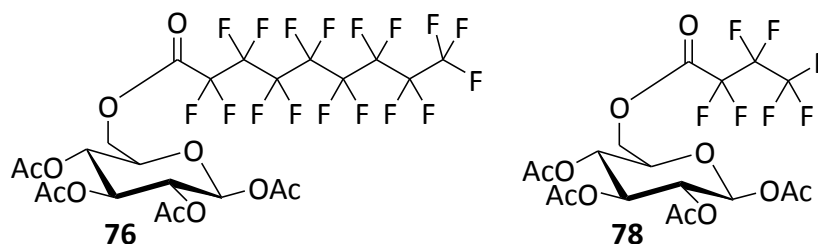
Obr. 39: Příprava 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-perfluornonanoyl- β -D-glukopyranosy (**76**) z 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**) a perfluornonanové kyseliny (**75**) různými metodami: **A** za přítomnosti DCC a pyridinu, **B** Mitsunobu reakcí s Ph_3P a DEAD a **C** katalytickou Mitsunobu reakcí za přítomnosti Ph_3P , jodosobenzen diacetátu (IBDA) a katalytického množství DEAD.

Metoda D: Dále byl připraven chlorid kyseliny perfluornonanové **75** reakcí této kyseliny s thionyl chloridem (viz obr. 40). Následně chlorid kyseliny **77** reagoval s volnou primární hydroxylovou skupinou D-glukosy **63**. Tímto způsobem byl připraven požadovaný perfluoralkylovaný ester ve výtěžku až 77 %.



Obr. 40: Reakce chloridu kyseliny perfluornonanové (**77**) s 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosou (**63**) za vzniku 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-perfluornonanoyl- β -D-glukopyranosy (**76**).

Podle metody D byly připraveny dva esterové deriváty s různou délkou perfluorovaného řetězce reakcí chloridu kyseliny perfluornonanové **76** a chloridu kyseliny heptafluorbutanové **78** (viz obr. 41).

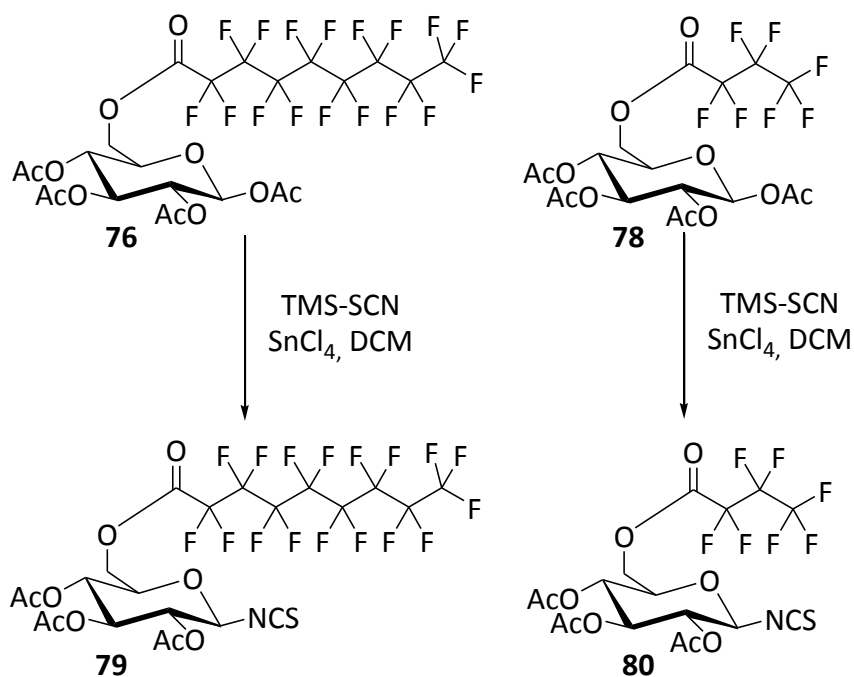


Obr. 41: Připravené perfluoralkylované deriváty s esterovým uspořádáním: 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-perfluoronanoyl- β -D-glukopyranosa (**76**) a 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-O-heptafluorbutyl- β -D-glukopyranosa (**78**).

Perfluorované katalyzátory

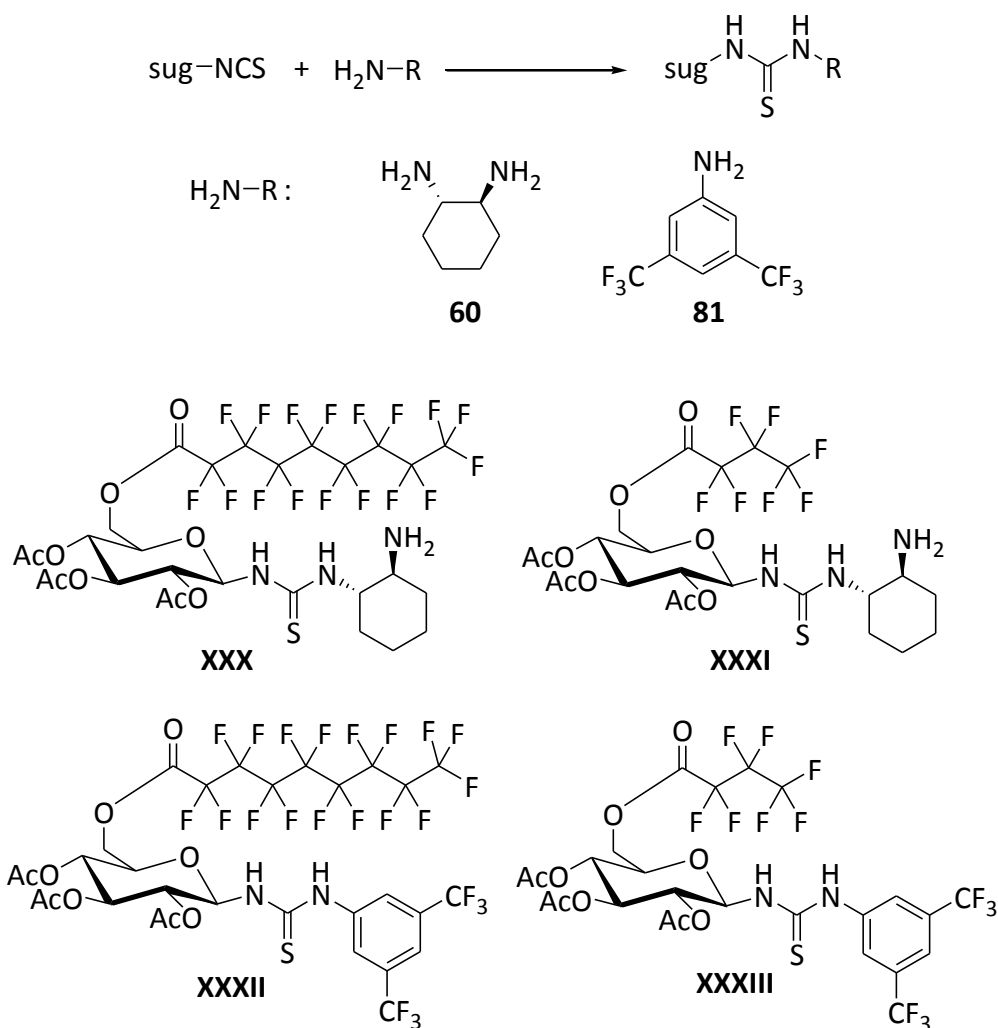
Výše byla popsána příprava různých perfluoralkylovaných derivátů D-glukosy v etherovém nebo esterovém uspořádání. Jelikož byly prozatím úspěšně syntetizovány pouze perfluoralkylované estery, finální katalyzátory byly připravovány právě z těchto látek.

Obdobně jako při syntéze katalyzátoru **XVIII**, reagovaly perfluoralkylované deriváty sacharidu s TMS-SCN a chloridu cíničitého za vzniku glykosyl isothiokyanátů **78** a **79**. Tato reakce probíhala bez hydrolýzy esterového uspořádání a perfluorované řetězce tuto reakci neovlivňovaly. Tak byly v jednom kroku připraveny isothiokyanáty **78** a **79** (viz obr. 42).



Obr. 42: Příprava 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-perfluoronanoyl-β-D-glukopyranosyl isothiokyanátu (**79**) a 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-perfluorbutanoyl-β-D-glukopyranosyl isothiokyanátu (**80**) reakcí s TMS-SCN.

Pro syntézu nových katalyzátorů (viz obr. 43) byly použity dva typy adiční reakce glykosyl isothiokyanátů **79** a **80** s aminovou skupinou. Prvním typem byla reakce isothiokyanátů **79** a **80** s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem **60**, jenž je součástí struktury původního katalyzátoru **XVIII**, takto byly připraveny katalyzátory **XXX** a **XXXI** s různou délkou perfluoralkylového řetězce. Druhým typem přípravy katalyzátorů byla reakce aminové skupiny 3,5-bis(trifluormethyl)anilinu **81** s isothiokyanáty **79** a **80**. Motiv 3,5-bis(trifluormethyl)anilinu je známý z účinných thiomocovinových katalyzátorů, jak již bylo řečeno v úvodu (viz kapitola 1.4), a proto jsme se rozhodli aplikovat tuto strukturu také pro naše nové katalyzátory. Takto byly připraveny katalyzátory **XXXII** a **XXXIII**.



Obr. 43: Nové katalyzátory připravené reakcí glykosyl isothiokyanátů s aminy podle uvedeného schématu.

Tyto katalyzátory by měly zachovávat dobré katalytické vlastnosti původního katalyzátoru **XVIII** a případně 3,5-bis(trifluormethyl)anilínová skupina by mohla katalytické vlastnosti dokonce vylepšit, jelikož je motivem obsaženým v efektivních thiomocovinových katalyzátorech (např. Takemoto katalyzátor **X**, kap. 1.4.3 str. 20). Navázané perfluoralkylové řetězce by následně měly umožnit snadnou separaci a regeneraci katalyzátorů. Proto byly připraveny deriváty s různou délkou perfluorovaného řetězce. Z časových důvodů nebyly však v této diplomové práci ověřovány katalytické účinky a možnosti separace a regenerace těchto nových látek.

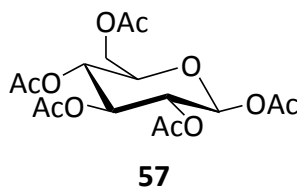
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Chemikálie a rozpouštědla byla zakoupena v p. a. čistotě od dodavatelů nebo přečištěna standardními technikami.

Pro tenkovrstvou chromatografii (TLC) byly použity silikagelové desky Merck 60_{F254}. Látky byly detekovány pomocí UV záření a detekčním roztokem AMC (fosfomolybdenová kyselina (25 g), Ce(SO₄)₂·H₂O (10 g), H₂SO₄ (1 l, 1,1 mol)) a následným zahřátím nebo koncentrovanou kyselinou sírovou a následným zahřátím. Sloupcová chromatografie byla prováděna za použití silikagelu Merck 60 (velikost částic 0.063 – 0.200 mm).

¹H NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian VNMRs 300 při frekvenci 300 MHz. Pro určení struktury byla měřena ¹H a ¹³C NMR spektra na spektrometru Bruker AVANCE III 600 při frekvenci 600.17 MHz pro ¹H, 150.91 MHz pro ¹³C. ¹⁹F NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III 600 při frekvenci 564.724 MHz. Chemické posuny (δ) jsou uváděny v jednotkách ppm a referencovány vzhledem k signálu rozpouštědla (CDCl₃, 7.26 ppm pro ¹H NMR; 77.0 ppm pro ¹³C NMR). Signály ¹⁹F NMR spekter byly referencovány vzhledem k signálu standardu trifluortoluenu (-62.468 ppm). Interakční konstanta J je uváděna v jednotkách Hz. Pro přesná přiřazení jednotlivých signálů byla dále měřena 2D NMR spektra (COSY, NOESY, HSQC, HMBC). MS ESI spektra byla měřena na přístroji LCQ Fleet (Thermo Fisher Scientific).

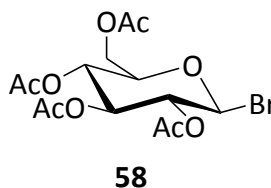
1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-β-D-glukopyranosa (57)



α-D-Glukopyranosa (**61**) (10 g, 57 mmol) byla rozpuštěna v acetanhydridu (50 ml) a za míchání byl přidán bezvodý octan sodný (5 g, 60 mmol). Reakční směs byla míchána 2 h při teplotě 100 °C. Poté byla nalita na led a míchána, dokud nedošlo k vytvoření sraženiny. Ta byla oddělena na fritě, promyta vodou a rekrystalizována

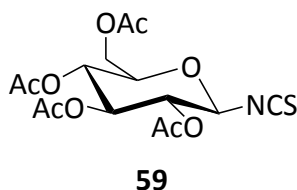
z ethanolu. Bylo získáno 13,8 g čisté látky **57** (výtěžek 64 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,72 d (1H, $J = 8,1$ Hz, C_1H), 5,30 – 5,09 m (3H, C_2H , C_3H , C_4H), 4,29 dd (1H, $J = 12,6$ Hz, $J' = 4,5$ Hz, C_6HH), 4,12 dd (1H, $J = 12,6$ Hz, $J' = 2,1$ Hz, C_6HH), 3,84 ddd (1H, $J = 9,9$ Hz, $J' = 4,5$ Hz, $J'' = 2,1$ Hz, C_5H), 2,12 s (3H, CH_3CO), 2,09 s (3H, CH_3CO), 2,04 s (3H, CH_3CO), 2,02 s (3H, CH_3CO).

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl bromid (**58**)



1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa (**61**) (10 g, 27 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (50 ml) a při 0 °C byl během 1 h přikapáván 33% roztok HBr v AcOH (23 ml, 127 mmol HBr). Následně byla reakční směs míchána 2 h při 0 °C a poté nechána přes noc v lednici. Reakční směs byla nalita na led, po rozpuštění byla provedena extrakce do dichlormethanu (3 x 50 ml), spojené organické fáze byly promyty vodou (2 x 50 ml), nasyceným roztokem NaHCO_3 (3 x 50 ml), vodou (2 x 50 ml), vysušeny bezvodým MgSO_4 a po filtraci odpařeny. Následnou rekrystalizací z etheru bylo získáno 8,5 g látky (výtěžek 81 %). ^1H NMR odpovídá literatuře.

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanát (**59**)



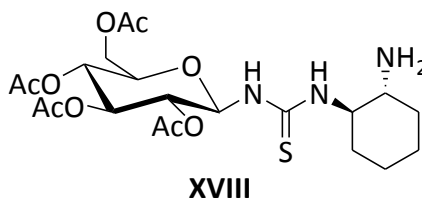
Metoda A: K roztoku bromidu **58** (100 mg, 0,25 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl přidán KSCN (37 mg, 0,38 mmol) a Bu_4NBr (122 mg, 0,38 mmol). Reakce byla míchána 2 h za refluxu při 100 °C a následně za laboratorní teploty přes noc. Podle TLC reakce neprobíhá.

Metoda B: Bromid **58** (100 mg, 0,25 mmol) a KSCN (245 mg, 2,5 mmol) byly rozpuštěny v minimálním množství EtOAc (2 ml) a odpařeny do sucha pro

homogenizaci látek. Následně byla tato směs roztavena pod argonem vložením do olejové lázně o teplotě 190 °C. Reakční směs byla po vychladnutí rozpuštěna v DCM a ve vodě, extrahována do DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO₄, filtrována a odpařena. Poté byla provedena chromatografie na silikagelu v soustavě EtOAc – hexan 2:3. Získané frakce podle IČ neobsahovaly isothiokyanátovou skupinu.

Metoda C: 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosa (**57**) (5 g, 13 mmol) byla rozpuštěna v DCM (20 ml) a byl přidán 1M roztok SnCl₄ (13 ml, 13 mmol) v DCM. Po pěti minutách byl přidán TMS-SCN (1,9 g, 15 mmol) a reakční směs byla míchána 3 dny při 25 °C. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃. Vodná fáze byla vytřepána do DCM, spojené organické fáze byly promyty vodou, vysušeny MgSO₄ a po filtraci odpařeny. Následně byla provedena chromatografie v DCM – EtOAc 19:1. Rekrytalizací z etheru a hexanu bylo získáno 1,9 g čisté látky **59** (výtěžek 37 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5,20 t (1H, J = 9,4 Hz, C₁H), 5,10 m (2H, C₂H, C₄H), 5,02 d (1H, J = 8,6, C₃H), 4,24 dd (1H, J = 12,5 Hz, J' = 4,9 Hz, C₆HH), 4,15 dd (1H, J = 12,5 Hz, J' = 2,2 Hz, C₆HH), 3,74 ddd (1H, J = 10,1 Hz, J' = 4,8 Hz, J'' = 2,2 Hz, C₅H), 2,11 s (3H, CH₃CO), 2,10 s (3H, CH₃CO), 2,03 s (3H, CH₃CO), 2,02 s (3H, CH₃CO). ¹³C NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 170,56 s (1C, COCH₃), 170,10 s (1C, COCH₃), 169,20 s (1C, COCH₃), 169,04 s (1C, COCH₃), 144,28 s (1C, NCS), 83,49 s (1C, C₁), 74,06 s (1C, C₅), 72,49 s (1C, C₃), 71,87 s (1C, C₂), 67,65 s (1C, C₄), 61,50 s (1C, C₆), 20,68 s (1C, CH₃CO), 20,51 s (2C, CH₃CO). m/z: [pro C₁₅H₁₉NO₉S, M = 389,4]; 412,1 [M+Na]⁺

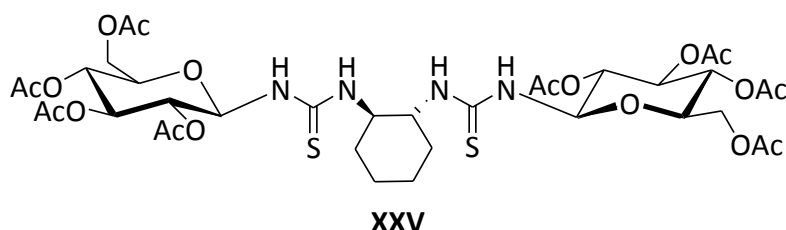
N-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyl)-*N'*-((1'*R*,2'*R*)-diamincyklohex-2-yl) thiomočovina (**XVII**)



K roztoku cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminu (**60**) (29 mg, 0,26 mmol) v DCM (7 ml) byl po dobu 5 min přikapáván roztok isothiokyanátu **59** (80 mg, 0,21 mmol) ve DCM (3 ml). Po deseti minutách míchání byla reakční směs odpařena a rozdělena gradientovou chromatografií v soustavách hexan – EtOAc 2:1 (100 ml), EtOAc (50

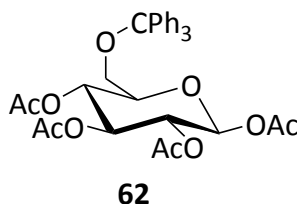
ml), EtOAc – MeOH 5:1 a MeOH. Bylo získáno 35 mg látky **XVIII** (výtěžek 32 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.82 – 5,80 m (1H, C_1H), 5,33 – 5,27 m (1H, C_3H), 5,08 – 4,99 (2H, C_2H , C_4H), 4,34 – 4,29 m (2H, C_6HH , $\text{C}_1'\text{H}$), 4,14 – 4,06 m (2H, C_6HH , $\text{C}_2'\text{H}$), 3,85 – 3,81 m (1H, C_5H), 2,08 – 1,93 m (16H, 4 CH_3CO , $\text{C}_3'\text{HH}$, $\text{C}_6'\text{HH}$), 1,32 – 1,19 m (4H, $\text{C}_3'\text{HH}$, $\text{C}_4'\text{HH}$). m/z : [pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$, $M = 503,6$]; 504,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N,N'-Bis-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl thiomocovina)-(1*R*,2*R*)-cyklohexylendiamin (**XXV**)



K roztoku isothiokyanátu **69** (80 mg, 0,21 mmol) v DCM (3 ml) byl přidán cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin (**60**) (29 mg, 0,26 mmol). Reakce byla míchána 20 h při 25 °C. Po odpaření byla reakční směs separována chromatografií v soustavě DCM – EtOAc 2:1. Bylo získáno 32 mg látky **XXV** (výtěžek 30 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 5.27 t (2H, $J = 9,5$ Hz, 2 C_1H), 5,05 t (4H, 9,6 Hz, C_2H , 2 C_4H), 4,95 t (2H, 9,5 Hz, C_3H), 4,31 – 4,07 m (6H, 2 C_6HH , $\text{C}_1'\text{H}$, $\text{C}_2'\text{H}$), 3,85 – 3,82 m (2H, C_5H), 2,10 – 1,96 m (28 H, 8 CH_3CO , $\text{C}_3'\text{HH}$, $\text{C}_6'\text{HH}$), 1,32 – 1,19 m (4H, $\text{C}_3'\text{HH}$, $\text{C}_4'\text{HH}$).

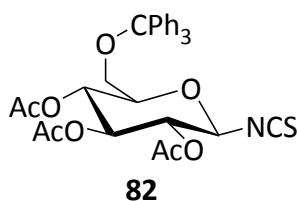
1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-trityl- β -D-glukopyranosa (**62**)



α -D-Glukopyranosa (**61**) (10 g, 56 mmol) a trityl chlorid (15,6 g, 56 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém pyridinu (40 ml) zahřátím na 90 °C a do reakční směsi byl ihned přidán acetanhydrid (25 ml). Po zchlazení byla reakční směs míchána při 25 °C 3 dny. Reakční směs byla nalita tenkým proudem do roztoku AcOH (25 ml) v ledové vodě (475 ml) a 2 h míchána a poté přefiltrována na Büchnerově nálevce.

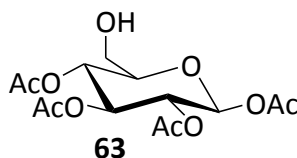
Získaná pevná látka byla znovu míchána v ledové vodě (500 ml) 20 min a opět filtrována přes Büchnerovu nálevku a promyta vodou. Poté byla rozpuštěna v etheru (25 ml), odpařena a rekrystalizována z horkého ethanolu. Bylo získáno 14,5 g čisté látky **62** (výtěžek 44 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 d (6H, J = 6,9 Hz, Ph-**H**), 7,41 – 7,19 m (9H, Ph-**H**), 5,74 – 5,71 m (1H, C₁**H**), 5,29 – 5,16 m (3H, C₂**H**, C₃**H**, C₄**H**), 3,69 m (1H, C₅**H**), 3,33 dd (1H, J = 10,5 Hz, J' = 2,4 Hz, C₆**HH**), 3,07 dd (1H, J = 10,5 Hz, J' = 3,9 Hz, C₆**HH**), 2,15 s (3H, **CH**₃CO), 2,04 s (3H, **CH**₃CO), 2,00 s (3H, **CH**₃CO), 1,74 s (3H, **CH**₃CO). m/z : [pro $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$, M = 590,6]; 613,2 [M +Na]⁺

2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-trityl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanát (**82**)



1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-trityl- β -D-glukopyranosa (**62**) (200 mg, 0,34 mmol) byla rozpuštěna v DCM (3 ml) a byl přidán 1M roztok SnCl_4 (0,34 ml, 0,43 mmol). Po pěti minutách byl přidán TMS-SCN (49 mg, 0,37 mmol) a reakční směs byla míchána při 25 °C 3 dny. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 . Vodná fáze byla vytřepána do DCM, spojené DCM fáze byly promyty vodou, vysušeny MgSO_4 a po filtraci odpařeny. Pomocí ^1H NMR bylo zjištěno, že látka neobsahuje tritylovou skupinu.

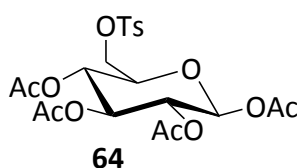
1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa (**63**)



1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-trityl- β -D-glukopyranosa (**62**) (5,5 g, 9,3 mmol) byla rozpuštěna v kyselině octové (47 ml) zahřátím na 70 °C a poté ochlazena na 10 °C a byl přidán roztok HBr v kyselině octové (3,7 ml 33% roztoku, 20 mmol) a reakční směs byla třepána 45 sekund. Vzniklá sraženina byla ihned odsáta přes Büchnerovu nálevku a filtrát byl nalit do ledové vody (200 ml). Tato vodná fáze byla vytřepána do

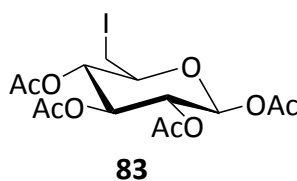
CHCl₃ (4 x 50 ml), organická fáze byla promyta ledovou vodou a sušena Na₂SO₄. Po filtraci a odpaření byl produkt rekrystalizován z etheru (20 ml). Bylo získáno 1,73 g čisté látky **60** (výtěžek 56 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5,73 d (1H, J = 8,4 Hz, C₁H), 5,31 t (1H, J = 9,3 Hz, C₂H), 5,14 – 5,05 m (2H, C₃H, C₄H), 3,80 – 3,74 m (1H, C₆HH), 3,65 – 3,54 m (2H, C₆HH, C₅H), 2,24 – 2,20 m (1H, OH), 2,11 s (3H, CH₃CO), 2,07 s (3H, CH₃CO), 2,03 s (3H, CH₃CO), 2,03 s (3H, CH₃CO). m/z: [pro C₁₄H₂₀O₁₀, M = 348,3]; 371,1 [M+Na]⁺

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-β-D-glukopyranosa (**64**)



K roztoku α-D-glukopyranosy (**61**) (1 g, 5,6 mmol) v pyridinu (15 ml) byl přidán *p*-toluensulfonyl chlorid (1 g, 5,6 mmol) a reakční směs byla míchána 24 h při 25 °C. Poté byl po částech přidán acetanhydrid (4 g, 40 mmol) za chlazení ledovou vodou. Po půl hodině byla reakční směs odpařena a odparek byl rekrystalizován z ethanolu (10 ml). Bylo získáno 690 mg čisté látky **64** (výtěžek 25 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 d (2H, J = 8,4 Hz, Ph-H), 7,35 d (2H, J = 8,4, Ph-H), 5,65 d (1H, J = 8,1 Hz, C₁H), 5,23 – 5,00 m (3H, C₂H, C₃H, C₄H), 4,13 m (2H, C₆HH), 3,81 – 3,87 m (1H, C₅H), 2,46 s (3H, Ph-CH₃), 2,09 s (3H, CH₃CO), 2,02 – 2,00 m (9H, 3 CH₃CO), 2,03 s (3H, CH₃CO), 2,02 s (3H, CH₃CO). m/z: [pro C₂₁H₂₆O₁₂S, M = 502,5]; 525,1 [M+Na]⁺

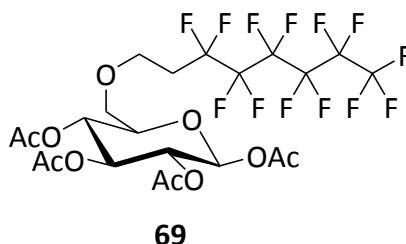
1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-iod-β-D-glukopyranosa **83**



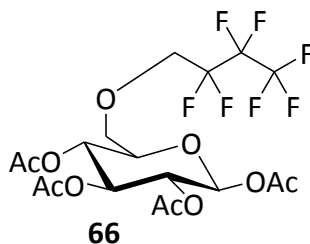
Tosylát **64** (250 mg, 0,5 mmol) a jodid sodný (125 mg, 0,83 mmol) byly rozpuštěny v acetanhydridu (4 ml) a zahřívány 1 h na 140 °C. Po zchlazení byla reakční směs nalita na ledovou vodu a mícháním došlo k vytvoření sraženiny. Ta byla zfiltrována, promyta vodou a dosušena Na₂SO₄. Bylo získáno 60 mg čisté látky **83**

(výtěžek 26 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,75 d (1H, $J = 7,8$ Hz, C_1H), 5,26 t (1H, $J = 9,3$ Hz, C_2H), 5,13 m (1H, C_4H), 4,99 t (1H, $J = 18,6$, C_3H), 3,57 m (1H, C_5H), 3,33 dd (1H, $J = 11,4$ Hz, $J' = 3,3$ Hz, C_6HH), 3,16 dd (1H, $J = 11,1$ Hz, $J' = 6,6$ Hz, C_6HH), 2,13 s (3H, CH_3CO), 2,06 s (3H, CH_3CO), 2,03 s (3H, CH_3CO), 2,02 s (3H, CH_3CO). m/z : [pro $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IO}_9$, $M = 458,2$]; 481,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl)- β -D-glukopyranosa (**69**)



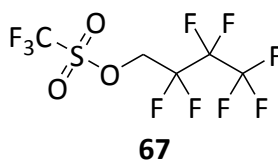
Metoda D: 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa **63** (246 mg, 0,74 mmol) a čerstvě připravený oxid stříbrný (206 mg, 0,89 mmol; připravený srážecí reakcí vodného roztoku dusičnanu stříbrného (2,1 g, 13 mmol v 5 ml vody) a vodného roztoku hydroxidu sodného (0,5 g, 13 mmol v 15 ml vody)) byly rozpuštěny v DMF (1,5 ml) a postupně byl přikapáván 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl jodid **68** (421 mg, 0,89 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc při 25 °C. Následně byl přidán DMSO (1 ml) a reakční směs byla zahřáta na 70 °C a za horka přefiltrována přes křemelinu, promyta chloroformem. Dále byla rozpuštěna v ethanolu a vytřepána vodou, vodná fáze toluenem a spojené organické fáze nasyceným roztokem NaCl a vodou. Po vysušení bezvodým Na_2SO_4 a odpaření byla provedena chromatografie v soustavě EtOAc – hexan 1:1. V získaných frakcích nebyla pomocí ^1H NMR potvrzena přítomnost požadovaného produktu.



Metoda A: K roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosy (**63**) (50 mg, 0,10 mmol) v DMF (1 ml) byl přidán 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanol **65** (20 mg, 0,10 mmol) a pyridin (0,01 ml). Reakční směs byla míchána 2 dny a po odpaření rozpouštědla byla provedena chromatografie v soustavě EtOAc – hexan 1:1. Podle NMR však nedošlo k vytvoření produktu.

Metoda B: K roztoku 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanolu **65** (100 mg, 0,5 mmol) v THF (2 ml) byl přidán sodík (14 mg, 0,6 mmol) a následně i 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa **64** (251 mg, 0,5 mmol). Po dvou hodinách byla reakční směs odpařena a separována chromatografií v soustavě hexan – EtOAc 2:1. Získané frakce však neobsahovaly požadovaný produkt.

Metoda C: Nejprve byl připraven 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl triflát (**67**):

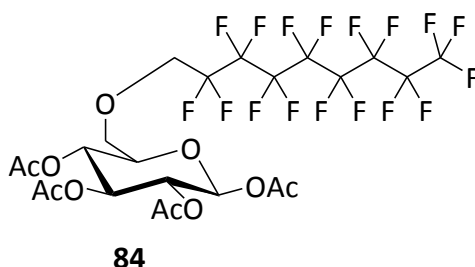


K 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanolu (**65**) (200 mg, 1 mmol) byl při 0 °C přidán anhydrid kyseliny triflátové (282 mg, 1 mmol), poté byla reakční směs ohřáta na laboratorní teplotu a dále byla míchána při 60 °C 3 h. Po vychladnutí byla reakční směs nalita na led a extrahována do diethyletheru, spojené organické fáze byly promyty vodou (2 x 2 ml), nasyceným roztokem NaCl a vodou. Po vysušení a odpaření byl produkt použit pro následující reakci.

K roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**) (166 mg, 0,5 mmol) v DMF (2 ml) byl přidán 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl triflát (**67**) (166 mg, 0,5 mmol) a K₂CO₃ (69 mg, 0,5 mmol). Po dvou dnech podle TLC nedošlo k reakci těchto látek.

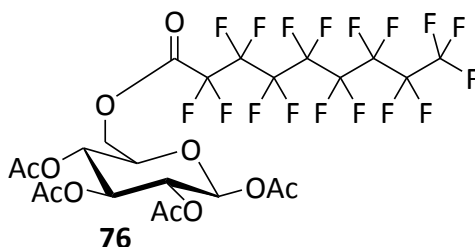
Metoda E: Mitsunobu reakce s různými fosfiny a azosloučeninami byly provedeny podle následujícího postupu: 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa **63** (200 mg, 0,6 mmol), DEAD (0,19 ml, 1,2 mmol) a Ph₃P (316 mg, 1,2 mmol) byly míchány v toluenu (10 ml) 1 h a poté byl přidán 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanol **65** (0,15 ml, 1,2 mmol). Po 18-ti hodinách byla reakční směs odpařena a rozdělena chromatografií v soustavě EtOAc – hexan 3:7. Byl získán neznámý produkt znečištěný hydrazinovou látkou vznikající z DEAD. Získaný produkt neodpovídal požadované látce.

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadekafluornonyl)- β -D-glukopyranosa (**84**)



Metoda E: 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa (**63**) (300 mg, 0,9 mmol), DEAD (0,21 ml, 1,4 mmol) a Ph₃P (472 mg, 1,2 mmol) byly míchány v toluenu (10 ml) 1 h a poté byl přidán 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadekafluornonanol (240 mg, 1,2 mmol). Po 18 hodinách byla reakční směs odpařena a rozdělena chromatografií v soustavě EtOAc – hexan 3:7. Získaný produkt neodpovídal požadované látce.

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluornonanoyl- β -D-glukopyranosa (**76**)



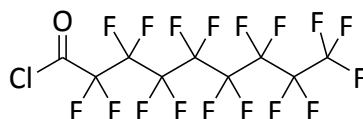
Metoda A: 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosa (**63**) (166 mg, 0,5 mmol) a perfluornonanová kyselina **75** (93 mg, 0,02 mmol) byly rozpuštěny v DCM (1 ml) a byl přidán pyridin (0,04 ml, 0,5 mmol). Po dvaceti minutách byl postupně přikapáván

roztok DCC (103 mg, 0,5 mmol) v dichlormethanu (0,4 ml) za chlazení ledem a reakční směs míchána za laboratorní teploty přes noc. Poté byla odpařena a rozdělena chromatografií v soustavě hexan – EtOAc 19:1. Získané frakce však podle ^1H NMR neobsahovaly produkt.

Metoda B: K roztoku 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**) (50 mg, 0,15 mmol) v THF (3 ml) byl přidán DEAD (0,05 ml, 0,3 mmol) a trifenyfosfin (79 mg, 0,3 mmol). Po 1 hodině byla přidána perfluornonanová kyselina **75** (139 mg, 0,3 mmol) a reakce byla míchána 24 h při 25 °C. Následně byla reakční směs odpařena a rozdělena chromatografií v DCM. Bylo získáno 16 mg látky **76** (výtěžek 13 %).

Metoda C: K roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**) (50 mg, 0,15 mmol) v THF (5 ml) byla přidána perfluornonanová kyselina **75** (77 mg, 0,17 mmol), trifenyfosfin (79 mg, 0,3 mmol), DEAD (2,4 μl , 0,015 mmol) a jodosobenzen diacetát (100 mg, 0,3 mmol). Reakce byla míchána 24 h při 25 °C. Poté byla reakční směs odpařena a rozdělena chromatografií v DCM. Bylo získáno 34 mg látky **76** (výtěžek 28 %).

Metoda D: Nejprve byl připraven perfluornonanoyl chlorid (**77**):



77

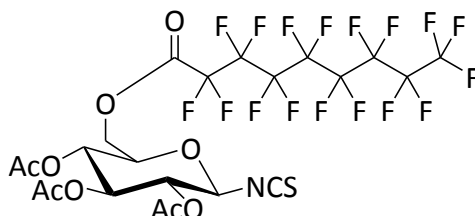
K perfluornonanové kyselině **75** (0,5 g, 1,1 mmol) byl do baňky pod argonovou atmosférou přidán thionyl chlorid (0,13 ml, 1,8 mmol) a kapka pyridinu (0,007 g). Pod zpětným chladičem byla reakční směs zahřívána na 60 °C 2 hodiny. Poté byla horní fáze obsahující thionyl chlorid odsáta injekční stříkačkou a spodní fáze obsahující perfluornonanoyl chlorid **77** byla ihned použita pro následující reakci.

K roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy (**63**) (100 mg, 0,3 mmol) v suchém pyridinu (5 ml) byl pomalu přikapáván perfluornonanoyl chlorid **77** (145 mg, 0,3 mmol). Došlo k vytvoření sraženiny. Ta byla rozpuštěna v toluenu a vytřepána 1M roztokem HCl (4 x 20 ml), NaHCO_3 (3 x 20 ml) a vodou (4 x 10 ml), vysušena MgSO_4 a odpařena. Bylo získáno 176 mg látky **76** (výtěžek 77 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 5,73 d (1H, J = 8,3 Hz, C_1H), 5,27 bt (1H, J = 9,4 Hz, C_3H), 5,11 dd (1H, J = 9,4

Hz, $J' = 8,3$ Hz, C_2H), 5,07 bt (1H, $J = 9,5$ Hz, C_4H), 4,47 dd (1H, $J = 12,2$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, C_6HH), 4,44 dd (1H, $J = 12,1$ Hz, $J' = 2,8$ Hz, C_6HH), 3,93 ddd (1H, $J = 10,0$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, $J'' = 2,8$ Hz, C_5H), 2,10 s (3H, CH_3CO), 2,05 s (3H, CH_3CO), 2,04 s (3H, CH_3CO), 2,02 s (3H, CH_3CO). ^{13}C NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 170,06 s (1C, $COCH_3$), 169,32 s (1C, $COCH_3$), 169,17 s (1C, $COCH_3$), 168,73 s (1C, $COCH_3$), 157,96 t (1C, $J = 29,8$ Hz, $OCOCF_2$), 91,45 s (1C, C_1), 72,46 s (1C, C_3), 71,82 s (1C, C_5), 70,00 s (1C, C_2), 68,11 s (1C, C_4), 65,23 s (1C, C_6), 20,57 s (1C, CH_3CO), 20,52 s (2C, CH_3CO), 20,44 s (1C, CH_3CO). ^{19}F NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ -80,71, -118,56, -121,54, -121,74, -121,85, -122,40, -122,65, -126,05. m/z: [pro $C_{23}H_{19}F_{17}O_{11}$, $M = 794,4$]; 817,1 $[M+Na]^+$

1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorononanoyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanát

(79)

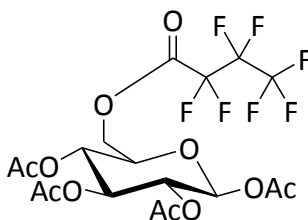


79

Ester **76** (100 mg, 0,13 mmol) byl rozpuštěn v DCM (3 ml) a byl přidán 1 M roztok $SnCl_4$ v DCM (0,13 ml, 0,13 mmol). Po pěti minutách byl přidán TMS-SCN (0,02 ml, 0,14 mmol) a reakce byla míchána 3 dny při 25 °C. Poté byla reakční směs odpařena a produkt separován chromatografií v soustavě hexan – EtOAc 10:1. Bylo získáno 20 mg látky **79** (výtěžek 20 %). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5,23 bt (1H, $J = 9,4$ Hz, C_3H), 5,07 bt (1H, $J = 8,9$ Hz, C_2H), 5,04 bt (1H, $J = 9,8$ Hz, C_4H), 5,01 d (1H, $J = 8,8$ Hz, C_1H), 4,48 dd (1H, $J = 12,1$ Hz, $J' = 5,2$ Hz, C_6HH), 4,44 dd (1H, $J = 12,1$ Hz, $J' = 2,8$ Hz, C_6HH), 3,83 ddd (1H, $J = 10,0$ Hz, $J' = 5,2$ Hz, $J'' = 2,8$ Hz, C_5H), 2,11 s (3H, CH_3CO), 2,05 s (3H, CH_3CO), 2,03 s (3H, CH_3CO). ^{13}C NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 170,06 s (1C, $COCH_3$), 169,32 s (1C, $COCH_3$), 169,17 s (1C, $COCH_3$), 168,73 s (1C, $COCH_3$), 157,94 t (1C, $J = 31,0$ Hz, $OCOCF_2$), 145,03 s (1C, NCS), 83,36 s (1C, C_1), 73,25 s (1C, C_5), 72,12 s (1C, C_3), 71,71 s (1C, C_2), 67,97 s (1C, C_4), 65,25 s (1C, C_6), 20,43 s (2C, CH_3CO), 20,35 s (1C, CH_3CO). ^{19}F NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ -80,70, -118,22, -121,49, -

121,71, -121,84, -122,38, -122,63, -126, 04. m/z: [pro $C_{22}H_{16}F_{17}NO_9S$, $M = 793,4$]; 815,9 $[M+Na]^+$

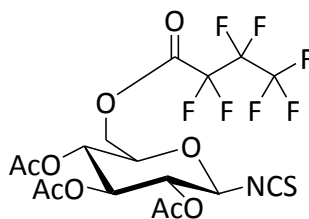
1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorobutanoyl- β -D-glukopyranosa (**78**)



78

Metoda K: Byl připraven chlorid kyseliny heptafluorbutanové reakcí kyseliny heptafluorbutanové (0,61 ml, 4,7 mmol) a thionylchloridu (0,58 ml, 7,9 mmol). Po přidavku pyridinu (0,02 ml) byla reakční směs zahřívána 2 hod při 60 °C. Po zchladnutí byl zbylý thionylchlorid oddělen destilací přes límcovou baňku při 95 °C. Získaný chlorid kyseliny byl ihned použit do další reakce přidáním DCM (2 ml), roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy **63** (200 mg, 0,57 mmol) v DCM (1 ml) a pyridinu (1 ml). Po 18 hodinách byla reakční směs extrahována vodnými roztoky 1M HCl, NaHCO₃ a vodou, vysušena Na₂SO₄, filtrována a odpařena. Rekrytalizací z etheru bylo získáno 148 mg čisté látky **78** (výtěžek 47 %). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5,72 d (1H, $J = 8,2$ Hz, C₁H), 5,27 bt (1H, $J = 9,3$ Hz, C₃H), 5,11 dd (1H, $J = 9,4$, $J' = 8,3$, C₂H), 5,07 bt (1H, $J = 9,6$ Hz, C₄H), 3,93 ddd (1H, $J = 10,0$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, $J'' = 2,7$ Hz, C₅H), 4,48 dd (1H, $J = 12,0$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, C₆HH), 4,44 dd (1H, $J = 12,0$ Hz, $J' = 2,6$ Hz, C₆HH), 2,12 s (3H, CH₃CO), 2,05 s (3H, CH₃CO), 2,04 s (3H, CH₃CO), 2,02 s (3H, CH₃CO). ¹³C NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 170,02 s (1C, CH₃CO), 169,32 s (1C, CH₃CO), 169,16 s (1C, CH₃CO), 168,75 s (1C, CH₃CO), 157,93 t (1C, $J = 30,7$ Hz, OCOCF₂), 91,44 s (1C, C₁), 72,46 s (1C, C₃), 71,83 s (1C, C₅), 69,99 s (1C, C₂), 68,09 s (1C, C₄), 65,21 s (1C, C₆). ¹⁹F NMR (600 MHz, CDCl₃): δ -126,83, -119,18, -80,64. m/z: [pro $C_{18}H_{19}F_7O_{11}$, $M = 544,3$]; 567,1 $[M+Na]^+$

2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorbutanoyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanát **80**

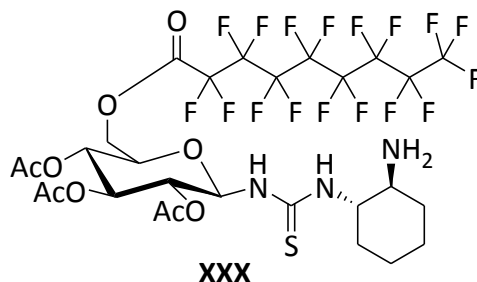


80

K roztoku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorbutanoyl- β -D-glukopyranosy **78** (100 mg, 0,18 mmol) byl přidán 1M roztok SnCl_4 (0,18 ml, 0,18 mmol) a po pěti minutách TMS-SCN (0,028 ml, 0,20 mmol). Reakční směs byla míchána při 25 °C 3 dny. Poté byla reakce zastavena roztokem NaHCO_3 a extrahována do DCM, promyta vodou, vysušena Na_2SO_4 , filtrována a odpařena. Produkt byl separován chromatografií v soustavě EtOAc – hexan 3:1. Bylo získáno 20 mg čisté látky **80** (výtěžek 20 %).

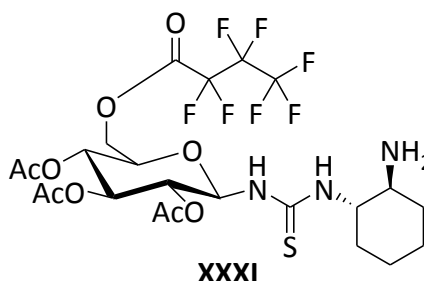
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 5,01 d (1H, $J = 8,8$ Hz, C_1H), 5,23 bt (1H, $J = 9,4$ Hz, C_3H), 5,07 bt (1H, $J = 9,4$, C_2H), 5,05 bt (1H, $J = 9,7$ Hz, C_4H), 3,83 ddd (1H, $J = 10,2$ Hz, $J' = 5,1$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz, C_5H), 4,48 dd (1H, $J = 12,1$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, C_6HH), 4,44 dd (1H, $J = 12,3$ Hz, $J' = 2,9$ Hz, C_6HH), 2,11 s (3H, CH_3CO), 2,05 s (3H, CH_3CO), 2,03 s (3H, CH_3CO). ^{13}C NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 169,54 s (1C, CH_3CO), 169,32 s (1C, CH_3CO), 168,97 s (1C, CH_3CO), 157,92 t (1C, $J = 29,8$ Hz, OCOCF_2), 145,08 s (1H, NCS), 83,38 s (1C, C_1), 73,25 s (1C, C_5), 72,13 s (1C, C_3), 71,71 s (1C, C_2), 67,96 s (1C, C_4), 65,22 s (1C, C_6). ^{19}F NMR (600 MHz, CDCl_3): δ -126,76, -119,16, -80,62.

N-(2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluornonanoyl- β -D-glukopyranosyl)-*N'*-(*(1'R,2'R)*-amincyklohex-2-yl) thiomočovina (**XXX**)



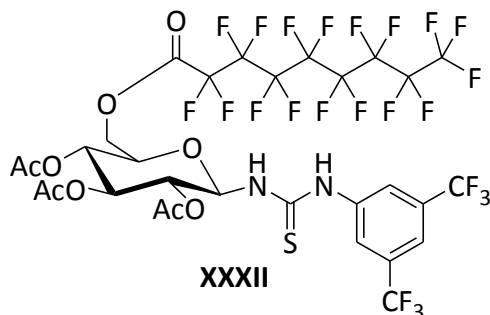
K roztoku cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminu (**60**) (2,4 mg, 0,021 mmol) v DCM (0,3 ml) byl přikapáván roztok 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(perfluornonanoyl)- β -D-glukopyranosyl isothiokyanátu (**79**) (15 mg, 0,019 mmol) v DCM (0,3 ml). Po jedné hodině míchání při 25 °C byla reakční směs odpařena a separována chromatografií v DCM a následně v DCM – MeOH 5:1 vždy s 1 % Et₃N. Bylo získáno 7 mg látky **XXX** (výtěžek 41 %). m/z: [pro C₂₈H₃₀F₁₇N₃O₉S, M = 907,6]; 906,0 [M-H⁺]-

N-(2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-heptafluorbutanoyl- β -D-glukopyranosyl)-*N'*-(*(1'R,2'R)*-amincyklohex-2-yl) thiomočovina (**XXXI**)



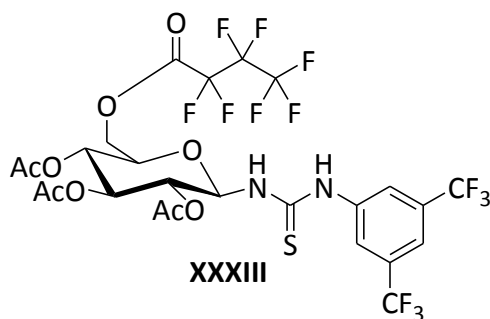
K roztoku cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminu (**60**) (4 mg, 0,034 mmol) v DCM (0,5 ml) byl přikapáván roztok 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorbutanoyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanátu (**80**) (17 mg, 0,031 mmol) v DCM (0,5 ml). Po 0,5 h míchání při 25 °C byla reakční směs odpařena a separována chromatografií v soustavě EtOAc – hexan 1:1 a následně v EtOAc - MeOH 1:1 vždy s 1 % Et₃N. Bylo získáno 6 mg látky **XXXI** (výtěžek 29 %). m/z: [pro C₂₃H₃₀F₇N₃O₉S, M = 657,6]; 656,1 [M-H⁺]-

N-(2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-perfluorononanoyl)- β -D-glukopyranosyl)-*N'*-(3',5'-bis(trifluormethyl)fenyl) thiomočovina (**XXXII**)



K roztoku isothiokyanátu **79** (15 mg, 0,019 mmol) v DCM (0,3 ml) byl přidán 3',5'-bis(trifluormethyl)anilin **81** (9 m, 0,038 mmol). Reakce byla míchána 18 hod, poté byla odpařena a separována chromatografií v EtOAc – hexan 5:1. Bylo získáno 9 mg látky **XXXII** (výtěžek 47 %). m/z: [pro C₃₀H₂₁F₂₃N₂O₉S, M = 1022,5]; 1021,0 [M – H⁺]⁻

N-(2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-heptafluorbutanoyl)- β -D-glukopyranosyl)-*N'*-(3',5'-bis(trifluormethyl)fenyl) thiomočovina **XXXIII**



K roztoku isothiokyanátu **80** (20 mg, 0,037 mmol) v DCM (0,3 ml) byl přidán 3',5'-bis(trifluormethyl)anilin **81** (17 mg, 0,074 mmol). Reakce byla míchána 18 hod, poté byla odpařena a separována chromatografií v EtOAc – hexan 5:1. Bylo získáno 14 mg látky **XXXII** (výtěžek 49 %). m/z: [pro C₂₅H₂₁F₁₃N₂O₉S, M = 772,5]; 770,8 [M – H⁺]⁻

5. ZÁVĚR

V této diplomové práci jsme se zabývali přípravou nových organických katalyzátorů na bázi thiomocoviny obsahující sacharidový skelet. S ohledem na dříve publikované práce z oblasti asymetrické syntézy jsme se zaměřili na deriváty sacharidů s modifikacemi na primární hydroxylové skupině sacharidové jednotky.

V první části této práce jsme se zabývali přípravou thiomocovinového katalyzátoru obsahující 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosovou a cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminovou jednotku. Byla vyvinuta efektivní syntéza tohoto katalyzátoru **XVIII**. Byl připraven per-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanát **59** v jednom kroku přímo z per-*O*-acetyl- α -D-glukopyranosy **57**. Dále byly upraveny podmínky adiční reakce per-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl isothiokyanátu **59** a cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminu **60**. Takto byl připraven katalyzátor **XVIII** ve dvou krocích.

V druhé části byly syntetizovány nové thiomocovinové katalyzátory modifikací substituentů na sacharidové jednotce. Původním cílem byla obměna chránících skupin sacharidu, tato studie však byla publikována⁵² v průběhu diplomové práce v roce 2010. Proto jsme se dále zaměřili na perfluoralkylované katalyzátory, a to nejprve s perfluorovaným řetězcem na primární hydroxylové skupině sacharidu. Byly prozkoumány různé metody přípravy perfluoralkylovaných derivátů ve formě etheru nebo esteru. Úspěšně byly připraveny látky esterového typu **76** a **78** s různou délkou perfluorovaného řetězce. Z nich byly připraveny isothiokyanáty **79** a **80** a následně katalyzátory **XXX – XXXIII** adiční reakcí s cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diaminem **60** nebo 3,5-*bis*(trifluormethyl)anilinem **81**. Ověření katalytické aktivity těchto látek nebylo z časových důvodů již uskutečněno a bude předmětem dalšího výzkumu.

Nad rámec této diplomové práce byl připraven dimerní katalyzátor **XXV** obsahující centrální cyklohexan-(1*R*,2*R*)-diamin a dvě sacharidové jednotky 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosy. Tento katalyzátor tedy obsahuje dvě thiomocovinová uspořádání.

6. POUŽITÁ LITERATURA

- (1) *Organic Chemistry* Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press, 2001.
- (2) *Sacharidy* Černý, M.; Trnka, T.; Buděšínský, M.; 1 ed.; Česká společnost chemická, 2010.
- (3) Pasteur, L. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1860**, 51, 298.
- (4) *Inovation to organic chemistry* Johnson, A. W.; Jones & Bartlett Learning, 1999.
- (5) *Advanced asymmetric synthesis* Stephenson, G. R.; Springer, 1996.
- (6) *Principles and applications of asymmetric synthesis* Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S.-C.; John Wiley & Sons, 2001.
- (7) *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure* Smith, M.; Smith, M. B.; March, J.; Wiley-Interscience, 2007.
- (8) *Biochemistry* Voet, D.; Voet, J. G.; John Wiley & Sons, 2004.
- (9) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-98.
- (10) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3117-32.
- (11) Breslow, R. *Science* **1982**, 218, 532-537.
- (12) *Advanced Organic Chemistry: Structure and mechanisms* Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Springer, 2007.
- (13) *The Organometallic chemistry of the transition metals 4e* Crabtree, R. H.; Wiley - Interscience:Hoboken, New Jersey, 2005.
- (14) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.
- (15) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.
- (16) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660.
- (17) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-43.
- (18) Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-11.
- (19) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606-55.
- (20) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660.
- (21) Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16737-16740.
- (22) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596-605.
- (23) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1543.
- (24) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7072-7080.
- (25) Kelly, T. R.; Meghani, P.; Ekkundi, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3381-3384.
- (26) Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415-8426.

- (27) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
- (28) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-306.
- (29) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- (30) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.
- (31) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.
- (32) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- (33) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468.
- (34) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499-510.
- (35) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430.
- (36) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- (37) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 119-125.
- (38) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2008**, *81*, 785-795.
- (39) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592.
- (40) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.
- (41) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713-4716.
- (42) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648-8659.
- (43) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 557-559.
- (44) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832.
- (45) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944.
- (46) Irmak, M.; Groschner, A.; Boysen, M. M. K. *Chem. Commun.* **2007**, 177-179.
- (47) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.
- (48) Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923-925.
- (49) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707-1710.
- (50) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-476.
- (51) Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563-4566.
- (52) Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402-1409.
- (53) Pu, X.-W.; Peng, F.-Z.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3655-3661.
- (54) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077-3079.
- (55) de Wolf, E.; van Koten, G.; Deelman, B.-J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 37-41.
- (56) Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641-650.

- (57) Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1174-1196.
- (58) Chu, Q.; Zhang, W.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9287-9290.
- (59) Kühne, M.; Györgydeák, Z.; Lindhorst, T. K. *Synthesis* **2006**, 949-951.
- (60) Ghosh, S.; Misra, A. K.; Bhatia, G.; Khan, M. M.; Khanna, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 386-389.
- (61) Lindhorst, T. K.; Kieburg, C. *Synthesis* **1995**, 1228-1230.
- (62) Goličnik, M.; Olguin, L. F.; Feng, G.; Baxter, N. J.; Waltho, J. P.; Williams, N. H.; Hollfelder, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1575-1588.
- (63) Falck, J. R.; Yu, J.; Cho, H.-S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5997-6000.
- (64) Řezanka, M.; Eignerová, B.; Jindřich, J.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6256-6262.
- (65) Eignerová, B.; Dračinský, M.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4493-4499.
- (66) Holt, D. J.; Payne, R. J.; Abell, C. J. *Fluor. Chem.* **2010**, 131, 398-407.
- (67) But, T. Y. S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9636-9637.